

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

DUVAL JEAN, ROGER

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 5 décembre 1930 à Verdun (Meuse)

Présentée et soutenue publiquement le

1963

LE SYNDROME de WISSLER-FANCONI

(Étude critique à propos de trois observations)

Président : M. R. BASTIN, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

DUVAL JEAN, ROGER

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 5 décembre 1930 à Verdun (Meuse)

Présentée et soutenue publiquement le

1963

LE SYNDROME de WISSLER-FANCONI

(Étude critique à propos de trois observations)

Président : M. R. BASTIN, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.),
 GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.),
 LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.),
 PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHEL (C.),
 SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN L. BINET

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

P R O F E S S E U R S

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a.- Professeurs titulaires :

ANATOMIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ANESTHESIOLOGIE

BIOCHIMIE MEDICALE

BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE

& AUX SPORTS

BIOLOGIE MEDICALE

CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE

EMBRYOLOGIE

HISTOIRE DE LA MEDECINE & DE LA CHIRURGIE

(Lariboisière)

HISTOLOGIE

HYGIENE ET MEDECINE PREVENTIVE

MEDECINE DU TRAVAIL

MEDECINE LEGALE

MICROBIOLOGIE (Bactériologie et Virologie)

PARASITOLOGIE

MM.

DELMAS (A.)

DELARUE (J.)

BAUMANN (J.)

JAYLE (M.F.)

SCHAPIRA (G.)

CHAILLEY-BERT (P.)

FAUVERT (R.)

BERNARD (J.)

GIROUD (A.)

N ...

VERNE (J.)

JOANNON (P.)

DESOLLE (H.)

PIEDELIEVRE (R.)

FASQUELLE (R.)

GALLIARD (H.)

MM.

PATHOLOGIE CHIRURGICALE	HUGUIER (J.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	LAVIER (G.)
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COMPAREE	MERKLEN (F.P.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MILLIEZ (P.)
PATHOLOGIE RESPIRATOIRE	TURIAF (J.)
PATHOLOGIE & THERAPEUTIQUE GENERALES	BOUDIN (G.)
PHARMACOLOGIE	CHEYMEL (J.)
PHYSIOLOGIE	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
PHYSIOLOGIE & PATHOLOGIE OBSTETRICALE	LEPAGE (F.)
PHYSIQUE MEDICALE	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
RADIOLOGIE MEDICALE	DESGREZ (H.)
TECHNIQUE CHIRURGICALE & CHIRURGIE EXPERIMENTALE	N...
THERAPEUTIQUE	CONTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

BIOCHIMIE MEDICALE	DESGREZ (P.)
BIOLOGIE MEDICALE	ROLONOVSKI (J.)
EMBRYOLOGIE	BOURLIERE (F.)
HYGIENE & MEDECINE PREVENTIVE	TUCHMANN (H.)
PARASITOLOGIE	DEPARIS (M.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	BRUMPT (L.C.)
PHARMACOLOGIE	LAURENCE (G.)
PHYSIOLOGIE	LEVY (Mlle J.)
PHYSIQUE MEDICALE	PARROT (J.)
	KELLERSHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

CLINIQUE CARCINOLOGIQUE CHIRURGICALE (Necker)	REDON (H.)
CLINIQUE CARDIOLOGIQUE (Broussais)	MOUQUIN (M.)
CLINIQUES CHIRURGICALES	LORTAT-JACOB (J.L.)
Beaujon	LEGER (L.)
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
TENON	

MM.

CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE & ORTHOPÉDIQUE	FEVRE (M.)
CLINIQUE CHIRURGICALE ORTHOPÉDIQUE & REPARATRICE (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PULMONAIRE (Loennez)	MATHEY (J.)
CLINIQUE ENDOCRINOLOGIQUE (Pitié)	DECOURT (J.)
CLINIQUE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE (Enfants Malades)	LAMY (M.)
CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE (Broca)	FUNCK BRENTANO (P.)
CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES & SYPHILITIKES (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET DE L'ENCEPHALE (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
CLINIQUE DES MALADIES MÉTABOLIQUES (Necker)	HAMBURGER (J.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SANG (Broussais)	MARCHAL (G.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
CLINIQUE MÉDICALE Bouicéaut	LENEGRE (J.)
Broussais	SOULIE (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIEY (M.)
Lariboisière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
CLINIQUE MÉDICALE D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE & CLIMATOLOGIE (Bichet)	DEBRAY (C.)
CLINIQUE MÉDICALE PROFÉDEUTIQUE (Broussais)	GENNES (P. de)
CLINIQUE MÉDICO-SOCIALE DU DIABÈTE SUCRÉ DES MALADIES DE LA NUTRITION (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE (Pitié)	DAVID (M.)
CLINIQUE NEUROLOGIQUE (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
CLINIQUE OBSTÉTRICALES Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
CLINIQUE OBSTÉTRICALE & GYNÉCOLOGIQUE (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
CLINIQUE OPHTHALMOLOGIQUE (Hôtel-Dieu)	RENAUD (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE (Lariboisière)	AUBRY (M.)
CLINIQUE DE PÉDIATRIE & DE FÉRICULTURE (Saint Vincent de Paul)	LÉLONG (M.)
CLINIQUE DE PÉDIATRIE SOCIALE (Enfants Malades)	MARIE (J.)

MM.

CLINIQUE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE (Laennec)	BERNARD (E.)
CLINIQUE DE NEURO-PSYCHIATRIE INFANTILE (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE MEDICALE ET SOCIALE (Cochin)	COSTE (F.)
CLINIQUE STOMATOLOGIQUE (Pitié)	DECHAUME (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE (Vaugirard)	ROUX (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
CLINIQUE TOXICOLOGIQUE	GAULTIER (M.)
CLINIQUE TRAUMATOLOGIQUE	PADOVANI (P.)
SEMIOTOLOGIE MEDICALE	DOMART (A.)
SEMIOTOLOGIE ET CLINIQUE CHIRURGICALE	POILLEUX (F.)
CLINIQUE UROLOGIQUE (Necker)	COUVELAIRE (R.)
HYGIENE & CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE	TURPIN (R.)

b.- Professeurs à titre personnel :

MEDECINE	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES & MAITRES DE

CONFERENCES - AGREGES

ANATOMIE	MM. CABROL (C.), COUINAUD (C.), GILLOT (C.), OLIVIER (G.)
ANATOMIE	Mlle GAUTHIER-VILLARS (F.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIQUE	MM. ABELANET (R.), BUSSER (F.), CHOMETTE (G.), GOUYGOU (CH.) M. Conf., NEZELOFF (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.)
ANESTHESIOLOGIE	KERN (E.), VOURC'H (G.)
BACTERIOLOGIE	BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.)
BIOCHIMIE MEDICALE	BAULIEU (Et.) M. Conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.), DREYFUS (J. Cl.), GONNARD (P.), KRUEH (J.), JEROME (H.)
BIOLOGIE APPLIQUEE A L'EDUCATION PHYSIQUE & AUX SPORTS	M. FLAS (F.)
CARCINOLOGIE	MM. BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.)

DERMATO-SYPHILIGRAPHIE	MM. CIVATTE (J.), DUPERRAT (B.)
ELECTRO-RADIOLOGIE	M. LEDOUX-LEBARD (G.)
HEMATOLOGIE	MM. BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.), DUHAMEL (G.)
HISTOLOGIE	MM. COUJARD (H.) Pr. s. ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.)
HYDROLOGIE	MM. BESANCON (F.), CORNET (A.)
HYGIENE	MM. BOYER (J.) Pr. s. ch., BLANCHER (G.), Mme CORRE-HURST (L.) M. SAPIN-JALOUSTRE (H.)
MALADIES INFECTIEUSES	MM. BASTIN (R.), DUPONT (V.)
MEDECINE LEGALE	MM. DEROBERT (L.) Pr. s. ch. FOURNIER (E.), GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
MEDECINE DU TRAVAIL	M. ALBAHARY (C.)
NEURO-CHIRURGIE	M. PERTUISET (B.)
OBSTETRIQUE	MM. GRANJON (A.), HERVET (E.), LE LORIER (G.) LEVY (J.), MORIN (P.), MUSSET (R.), ROBEY (M.), SENEZE (J.), SUREAU (G.), THOYER-ROZAT (J.).
OPHTALMOLOGIE	MM. BREGEAT (P.), DUBOIS (A.), SARAUX (H.)
ORTHOPEDIE	MM. JUDET (R.), MEARY (R.), POSTEL (M.) PAMADIER (J.)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	MM. DEBAIN (J.), PIALOUX (P.),
PARASITOLOGIE	MM. GOLVAN (Y.), LAPIERRE (J.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	MM. BARCAT (J.), BINET (J.P.), CAUCHOIX (J.), CERBONNET (G.), CHATELIN (C.L.), DUBOST (Ch.), DUBOST (Cl.), FAUREL (J.), FLABEAU (F.), GARBAY (M.), GARNIER (H.), de GAUDART d'ALLAINES (Cl.), GERMAIN (A.), LATASTE (J.), LEVEQUE (B.), LOYGUE (J.), MERCADIER (M.), NATALI (J.), PELLERIN (D.), PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	SCHNEIDER (J.)

PATHOLOGIE EXPERIMENTALE	MM. BENHAMOU (J.P.), BERTHAUX (P.), BOIVIN (P.), CROSNIER (J.), HARTMANN (L.) LOEPER (J.), MAURICE (J.), MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
PATHOLOGIE MEDICALE	MM. AUSSANNAIRE (M.), BOUVIER (J.), BOUVRAIN (Y.), BRICAIRE (H.), BRISSAUD (H.) BROCARD (H.), BUGE (A.), CATINAT (J.), CHRETIEN (J.), COBLENTZ (B.), CONTAMIN (F.) COURY (C.), ETIENNE (J.P.), FREZAL (J.), FRITEL (D.), HENNEQUET (A.), HIMBERT (E.), HOUSSET (E.), LAROCHE (Cl.), LESOBRE (R.), MACREZ (C.), MOREAU (L.), NICK (J.), ROYER (P.), TOURNEUR (R.), WOLFROMM (R.)
PEDIATRIE-PUERICULTURE	MM. JOSEPH (R.), LAFOURCADE (J.), LEPERCQ (G.) MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI ROSSIER (A.), VIALATTE (J.) (C.)
PHARMACOLOGIE	MM. BOISSIER (J.), LECHAT (P.),
PHYSIOLOGIE	MM. BARRES (G.), DEJOURS (P.), DURAND (J.) GIRARD, M. Conf., HUGELIN (A.), SCHERRER (J.).
PHYSIQUE-MEDICALE	MM. CHANTEUR (J.), GOUGEROT (L.) M. Conf. Pr. s. ch., GREMY (F.), M. Conf. MILHAUD (G.), PELLERIN (P.), ROUCAYROL (J. Cl.), TUBIANA (M.), M. Conf.
PNEUMO-PHTISIOLOGIE	MM. KREIS (B.), MEYER (A.), RENAULT (P.)
PSYCHIATRIE	M. PICHOT (P.)
PSYCHIATRIE INFANTILE	MM. DENIKER (P.), DUCHE (D.), FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
RHUMATOLOGIE	M. DELBARRE (F.)
STOMATOLOGIE	M. CERNEA (P.) Mme A. CHAPUT, M. Conf. Agr., M. GRELLET
THERAPEUTIQUE	MM. CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.), MARCHE (J.)
UROLOGIE	MM. AUVERT (J.), MOULONGUET (A.), QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

ANATOMIE	M. J. DEBEYRE
CLINIQUE CHIRURGICALE	MM. ABOULKER (P.) AMELINE (A.) Pr. s. ch., VERNE (J.M.)
CLINIQUE MEDICALE	MM. PERRAULT (M.), RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
CLINIQUE OBSTETRICALE	MM. GRASSET (J.), MAYER (M.)
CLINIQUE OPHTHALMOLOGIQUE	MM. DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE	M. MADURO (R.)
CLINIQUE PEDIATRIQUE & PUERICULTURE	M. R. LAPLANE
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE	M. H. BARUK
CLINIQUE UROLOGIQUE	M. R. KUSS

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

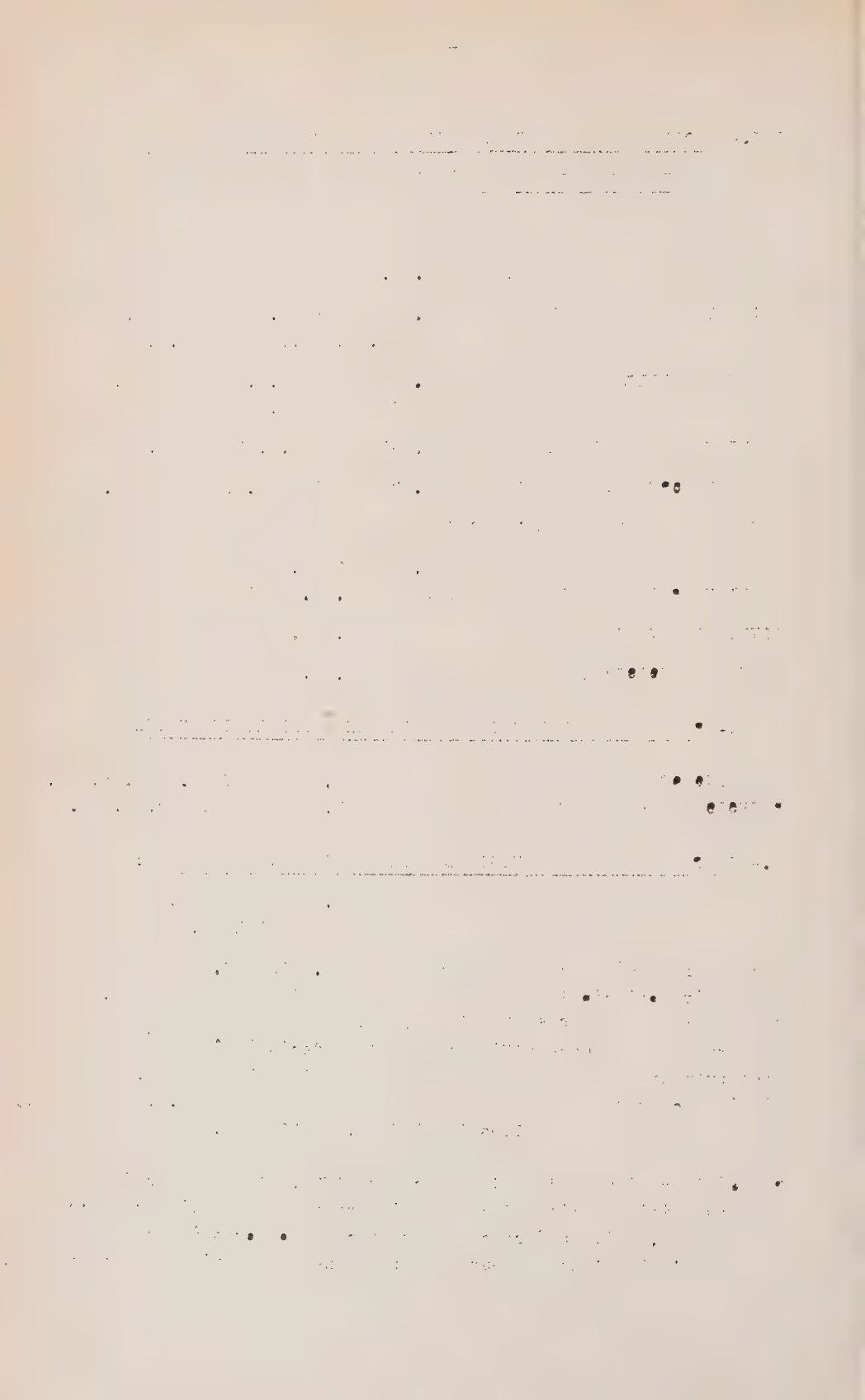
BACTERIOLOGIE	M. HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	M. RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE :

MM. BOLTANSKI (E.)
 LAUNAY (C.)

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principale	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	} M.le Docteur HAHN
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Melle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON GRAND-PERE

A Monsieur le Professeur R. BASTIN

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

En remerciement des six mois d'Internat
passés dans son Service, de son enseignement, de ses
conseils et de l'affectueuse sollicitude avec laquelle
il m'a guidé dans l'élaboration de ce travail.

En témoignage de ma profonde reconnais-
sance et de mon fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur R. FASQUELLE SAINT-YVES MENARD

Professeur de Microbiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

A qui je dois ma formation bactériologique et qui m'a accueilli avec tant de bienveillance dans son laboratoire.

Je lui en garde une très grande reconnaissance. Qu'il veuille bien trouver, ici, l'expression de mon affectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. LAPLANE

Médecin de l'Hôpital Trousseau

En souvenir de l'excellente année
passée dans son service et de l'enseignement éminent
dont il m'a fait bénéficier.

En déférente expression de mon
extrême gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Externat :

Monsieur le Docteur R. CUEULLETTE In memoriam
Monsieur le Docteur E. BOLTANSKI
Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Externat en Premier :

Monsieur le Docteur E. BOLTANSKI
Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL
Monsieur le Docteur R.A. MARQUEZY

Internat :

Monsieur le Professeur Agrégé P. CHASSAGNE
Monsieur le Docteur P. BOURGEOIS
Monsieur le Professeur J. HAMBURGER
Monsieur le Professeur R. BASTIN
Monsieur le Professeur Agrégé R. LAPLANE
Monsieur le Docteur Cl. LAUNAY
Monsieur le Docteur Ch. BACH

En remerciement de ce qu'ils m'ont
appris et du plaisir que j'ai eu d'être leur élève.

A MES MAITRES
de la Chaire de Microbiologie
de la Faculté de Médecine de Paris

Monsieur le Professeur P. BARBIER
Monsieur le Professeur Agrégé D. CHRISTOL
Monsieur le Professeur Agrégé G. DAGUET
Monsieur le Professeur Agrégé L. LE MINOR
Monsieur le Professeur Agrégé P. TOURNIER

Je leur exprime ma reconnaissance
et ma respectueuse amitié.

A MES MAITRES

Monsieur le Professeur Agrégé J. CROSNIER

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. FUNCK-BRENTANO

Monsieur le Docteur P. LANCE

Monsieur le Docteur Cl. LAPRESLE

Monsieur le Docteur Ph. MONOD-BROCA

Monsieur le Professeur Agrégé G. RICHET

Monsieur le Professeur Agrégé J. SCHNEIDER

Monsieur le Docteur F. VERLIAC

Monsieur le Docteur R. VILAIN

Monsieur le Professeur Agrégé J. VILLIAUMEY

Pour leur enseignement,
avec toute ma gratitude .

I N T R O D U C T I O N

A propos de trois observations recueillies à l'Hôpital Claude BERNARD, dans le Service de Monsieur le Professeur R. BASTIN, nous avons été conduit à reprendre l'étude du syndrome de WISSLER-FANCONI. Au cours des toutes dernières années, de nombreuses publications ont été consacrées à ce sujet, dont les chapitres étio-pathogénique et nosologique sont encore en discussion.

Après avoir rappelé l'essentiel de l'historique et retracé la symptomatologie, nous présenterons nos trois observations. Nous serons ainsi conduit, avec la majorité des auteurs, à mettre en relief la nature allergique du syndrome, à insister sur l'importance de l'infection focale, mais aussi à souligner l'impossibilité de reconnaître en ce domaine une spécificité bactérienne.

H I S T O R I Q U E

En 1944, WISSLER rapporte dans le Monatschrift für Kinderheilkunde six observations d'enfants âgés de 1 à 10 ans. La symptomatologie est dominée par une fièvre éruptive associée à des arthralgies, Quant à l'évolution, elle offre aussi des caractères particuliers et l'ensemble invite l'auteur à faire de ce syndrome une entité nouvelle.

Le tableau associe de façon constante :

- un syndrome infectieux, d'allure septicémique, avec fièvre intermittente à grandes oscillations, alternant parfois avec de courtes phases d'apyrexie ou, au contraire, de fièvre continue ;
- des exanthèmes de type variable : rubéoliforme, morbilliforme ou urticarien, ou encore polymorphe, annulaire de type Leiner, généralisés ou localisés, mais surtout changeants et récidivants ;
- des manifestations articulaires : tantôt simples arthralgies, tantôt arthrites fluxionnaires avec gonflement des articulations qui sont chaudes et douloureuses.

A cette triade symptomatique fondamentale, certains cas associent des adénopathies, une discrète splénomégalie, une hépatomégalie, des signes de néphrite hématurique. Quatre fois furent constatés, aussi, quelques symptômes cardiaques, mais, à vrai dire, assez discrets : petit souffle systolique, associé dans un cas à des signes évocateurs de péricardite et dans un autre à des extrasystoles avec, sur le tracé électrocardiographique, un aplatissement de l'onde T sur toutes les dérivations. Dans aucun cas, il n'y eut d'atteinte réelle de l'endocarde.

Les examens biologiques n'offrent rien de très particulier, en dehors d'une hyperleucocytose neutrophile à peu près constante, avec déviation à gauche de la formule d'Arneth et conservation des éosinophiles. Un fait négatif est toutefois important : toutes les hémocultures sont stériles.

Pour cinq des observations rapportées par WISSLER (N° 2, 3, 4, 5 et 6), l'évolution se fait vers la guérison complète sans séquelles. Dans l'observation n° 1, par contre, l'enfant meurt après deux mois et demi d'évolution mais le décès paraît avoir pour cause majeure un choc médicamenteux (dû au Nirvanol). L'autopsie ne montra qu'un infiltrat non spécifique, dans le tissu interstitiel des différents organes.

L'hypothèse pathogénique formulée par l'auteur est alors la suivante : le tableau clinique ainsi réalisé est vraisemblablement la traduction d'une réaction hyperergique à une dissémination microbienne minime, à une "septicémie à minimum", non saisissable par les hémocultures.

Le terme de "subsepsis hyperergica" proposé par WISSLER pour désigner ce nouveau syndrome, résume à lui seul cette conception pathogénique.

En 1946 , FANCONI rapporte, à son tour, une observation comparable. Il s'agit d'un garçon de 7 ans qui, durant toute une année, a présenté des épisodes récidivants de fièvre intermittente, avec arthralgies et exanthèmes variables, rappelant parfois une urticaire, parfois un exanthème scarlatiniforme ou encore un érythème annulaire de Leiner.

La formule sanguine montre une hyperleucocytose avec augmentation des polynucléaires et présence d'éosinophiles dont le taux est parfois augmenté. La rate n'est pas ou est à peine palpable. Les hémocultures sont toujours négatives.

L'évolution se fait vers la guérison et l'atténuation des symptômes coïncide avec l'injection à doses croissantes d'un auto-vaccin streptococcique préparé à partir de quatre souches de streptocoque, isolées d'une dent après extraction.

Commentant cette observation, FANCONI conclut, comme WISSLER, à la nécessité d'individualiser cette affection, en tant qu'entité clinique particulière car "nous voyons toujours, écrit-il, de nouveaux cas qui ne se laissent classer nulle part ailleurs".

Il fait sienne aussi l'hypothèse pathogénique de WISSLER. Toutefois, le terme de "Subsepsis allergica" lui paraît préférable à celui de "subsepsis hyperergica", car plus conforme à la signification précise des mots allergie et hyperergie.

Le nouveau syndrome ainsi défini lui paraît réaliser la transition entre le rhumatisme articulaire aigu, d'une part et la polyarthrite chronique, d'autre part, avec lesquels il comporterait bien des points de contact. Des rapports doivent, également, exister, écrit-il, entre la subsepsis et la scarlatine - par deux fois, le tableau réalisé chez son malade fut, en effet, très voisin de celui de la scarlatine-et il est vraisemblable que des cas antérieurs de subsepsis ont été interprétés comme des érythèmes scarlatiniformes récidivants.

A la lumière de son observation et des précédentes de WISSLER, FANCONI précise encore que la thérapeutique ne paraît pas influencer de façon nette l'évolution de la maladie : pénicilline, sulfamides sont sans effet ; les salicylés et le pyramidon n'ont pas paru beaucoup plus utiles. Pourtant, et bien que la maladie puisse évoluer pendant des mois, voire des années, le pronostic ne paraît pas du tout mauvais.

AINSI S'EST TROUVE INDIVIDUALISE, à la suite de ces deux publications des auteurs suisses, ce syndrome nouveau qui, pour beaucoup d'auteurs, représente effectivement une entité clinique, la "Subsepsis allergica", plus couramment appelée "syndrome de WISSLER-FANCONI".

DEPUIS LORS, d'ailleurs, d'assez nombreuses publications font état de faits analogues et, à ce jour, le nombre des observations publiées approche la centaine.

- De 1946 à 1958 , citons :

En France, les travaux de :

- . FONTAN et VERGER qui, en 1948, rapportent le premier cas français,
- . d'OELSITZ et Coll. (1950),
- . BERNHEIM et Coll. (1952),
- . MONNET et Coll. (1954),
- . GRISLAIN et Coll. (1955),
- . CAUSSADE et Coll. (1956),
- . CORCOS et Coll. (1956).

A l'étranger, ceux de :

- . KEYSER (1946-1952)
- . KEMP (1948),
- . KROPP (1950),
- . RONDINI (1952),
- . GARBY (1953),
- . TOSCANO (1953),
- . MUSSO (1953),
- . KÖLBL (1954),
- . NOWAK (1954),
- . GAVINI et ARENA (1954),
- . KÜSTER et POTHMANN (1954),
- . FORTE (1955),
- . BALLOWITZ et Coll. (1955),
- . KUNDRATITZ (1955),
- . DENYS (1955-1958),
- . CAMPANA et RONCONI (1956),
- . MAGGIONI et SEGANTI (1956),
- . KIENITZ (1956),
- . WEDEMEYER (1956),
- . ZYCIERT (1957),
- . FANTUZZI et GRANATA (1957),
- . TOSCANO et SPINELLI (1957),
- . BARONIO et Coll. (1957),
- . GERKOWICZ et NYSZKIEWICZ (1958).

En 1958 , trois revues générales, très soigneuses, sont publiées cette même année :

- . TROUSSIER consacre sa thèse, inspirée par L'HIRONDEL, à l'étude du syndrome de WISSLER-FANCONI.

- . ROTTINI fait une étude critique de 34 cas parmi ceux jusqu'alors publiés et en présente un personnel. De l'étude de ces 35 observations, on peut conclure, semble-t-il, à la bénignité du pronostic : la guérison sans séquelles paraît la règle, bien qu'elle soit longue à établir du fait de la tendance très marquée aux rechutes. L'auteur discute longuement du diagnostic différentiel et conclut à l'individualité nosologique de ce syndrome, dont la pathogénie reste obscure, probable réaction allergique sur un terrain particulier. Il propose l'appellation de "allergose érythémato-arthralgique récidivante, type WISSLER-FANCONI".

- . Surtout, WISSLER lui-même, à la lumière de 57 observations (18 personnelles et 39 recueillies dans la littérature) reprend l'étude de l'affection décrite par lui quinze ans plus tôt et publie une importante mise au point :

Il y précise la symptomatologie et l'évolution de la maladie ; le bilan thérapeutique lui apparaît assez décevant : seule l'hormonothérapie surrénale est susceptible de donner assez régulièrement des résultats favorables, encore son activité n'est-elle pas constante ni toujours durable.

L'auteur modifie légèrement sa conception pathogénique de 1944. Si la nature allergique de l'affection lui paraît toujours évidente, il abandonne, par contre, l'idée de l'existence d'une septicémie, en l'absence de preuves bactériologiques. Quelle est donc la nature du facteur déclenchant les phénomènes allergiques ? Elle est inconnue, mais WISSLER pense avant tout à un processus infectieux.

- Depuis 1958, les observations continuent d'être publiées :

En France, celles de :

- . GILLOT et Coll. (1959),
- . BERNHEIM (1960),
- . BOUREL et Coll. (1961),
- . BRETTE et Coll. (1961) premier cas observé chez l'adulte,
- . GIROUD et Coll. (1961),
- . GARELLO (thèse 1961),
- . KALB et Coll. (1961),
- . FONTAN et Coll. (1962),
- . ROSSIER et Coll. (1962).

R A P P E L
D E L A
S Y M P T O M A T O L O G I E
C L I N I Q U E
E T
B I O L O G I Q U E

FREQUENCE

La fréquence de l'affection est faible sans être exceptionnelle puisque , en vingt années, le nombre des cas publiés approche de la centaine.

Elle est identique pour les deux sexes :

- sur 57 cas, WISSLER, en 1958, compte 31 garçons pour 26 filles ;
- parmi les cas publiés depuis, sur 21 cas : 10 garçons et 11 filles.

L'affection est rare avant deux ans, se voit surtout entre 2 et 10 ans ; sa fréquence diminue après 10 ans, ainsi que le montrent les chiffres suivants :

Age de début	Statistique de WISSLER en 1958	Depuis (sur 20 cas)
moins de 2 ans	1	2
2 à 10 ans	46	13
plus de 10 ans	10	4

Toutefois, des publications récentes font état de cas observés chez l'adulte jeune :

- . GIROUD et GARELLO, deux jumeaux âgés de 20 ans, atteints, il est vrai, de la maladie depuis l'âge de 2 ans ;
 - . BRETTE : début à 25 ans ;
 - . KALB : début à 28 ans.
-

SYMPTOMES CLINIQUES

La maladie s'individualise, avant tout, par ses signes cliniques. Trois sont essentiels :

- . la fièvre,
- . les éruptions,
- . les phénomènes articulaires.

Fièvre et éruptions sont indispensables au diagnostic ; les arthralgies peuvent manquer parfois (WISSLER).

1.- LES SYMPTOMES CARDINAUX

1.- LA FIÈVRE

- Dans les cas typiques :

Elle est élevée, très intermittente, pseudopalustre, avec de grandes oscillations quotidiennes de 3 à 4 degrés ; de brusques clochers fébriles de courte durée, atteignant souvent 39 ou 40 , se répètent plusieurs fois par jour.

Ces poussées fébriles peuvent être accompagnées de frissons, quelquefois de sueurs profuses.

Une même période fébrile dure souvent des semaines.

- Mais on peut observer aussi :

de courts accès fébriles, un décalage thermique modéré (37,5-38), une fièvre élevée mais non oscillante ; parfois, au cours d'une journée, l'accès fébrile est très bref, ne durant que quelques heures, de sorte qu'il peut passer inaperçu si l'on ne prend la température du malade que matin et soir.

2.- LES ÉRUPTIONS

- L'éruption peut revêtir les types les plus divers :

Elle peut être :

- . maculeuse, faite tantôt de petites macules de quelques millimètres de diamètre, rosées ou rouges, tantôt de macules de grande taille pouvant confluer en vastes placards, à contours géographiques ;
- . papuleuse ou maculopapuleuse ;
- . urticarienne, ortiée.

Les termes les plus fréquemment rencontrés à la lecture des observations sont ceux de rubéoliforme, morbilliforme, urticarien, ou encore, mais plus rarement, scarlatiniforme.

Chez un même malade, plusieurs types éruptifs s'associent ou se succèdent : L'éruption est polymorphe et changeante. Elle peut être généralisée ou localisée, mais toutes les régions peuvent être atteintes.

- Très caractéristique est la fugacité de ces éruptions :

qui, parfois, n'apparaissent que quelques heures, accompagnant une poussée fébrile. Dans d'autres cas, elles durent un ou plusieurs jours. Parfois, elles persistent après la poussée fébrile.

- Quelques observations font état de manifestations cutanées un peu particulières :

- . l'éruption peut être prurigineuse ;
- . elle peut être suivie de desquamation :
 - = "desquamation en lambeaux des deux mains" (BERNHEIM),
 - = "desquamation en larges lambeaux au niveau des doigts, des orteils et des plantes" (TROUSSIER) ;
- . elle peut laisser après elle des zones pigmentées qui s'effacent lentement (d'OELSNITZ, BERNHEIM) ;
- . on a signalé des vésicules (BOUREL), des lésions d'aspect eczémateux (BERNHEIM), des lésions squameuses par endroits (BERNHEIM, d'OELSNITZ), des nodosités dures, enchâssées

dans le derme de la taille d'une lentille à celle d'une noisette (CAUSSADE), des nouures ecchymotiques (CAUSSADE).

- . des éruptions purpuriques ont été, en effet, observées plusieurs fois (WISSLER, DENYS, CAUSSADE, FONTAN). Il s'agit soit de pétéchiës, de petites ecchymoses ; soit, dans le cas de CAUSSADE, de nodules et de nouures qui prirent un aspect ecchymotique allant, en certains endroits, jusqu'à la nécrose, pour cicatriser ensuite.
 - . Ce même malade de CAUSSADE présenta, pendant quelques jours, un syndrome de RAYNAUD : trois doigts de chaque main étaient livides, froids, douloureux, les pouls radiaux à peine perçus, les oscillations aplaties aux membres supérieurs. Ces troubles ont régressé en huit jours.
 - . des oedèmes, rarement, ont été observés en association avec un exanthème typique, ou même une fois à la place de l'éruption. Il s'agissait dans ce dernier cas d'un oedème, type oedème de QUINCKE.
 - . les poussées éruptives ont paru dans quelques cas être favorisées soit par certains aliments, soit par des facteurs psycho-affectifs, des émotions vives.
- WISSLER insiste sur l'importance de ces exanthèmes :
"Ils sont nécessaires pour le diagnostic".
- Les muqueuses ne sont, en principe, pas atteintes :
Toutefois, BERNHEIM, CRISLAIN, DENYS ont observé une conjonctivite. Une malade de BERNHEIM présentait aussi un énanthème rouge sombre, de toute la muqueuse buccale et des gencives, mais non du pharynx.

3.- LES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Elles sont présentes dans la quasi totalité des observations. Toutefois, elles peuvent exceptionnellement faire défaut : sur les 57 cas rapportés par WISSLER, elles manquaient dans six cas. Toutes les articulations peuvent être atteintes, y compris le rachis.

Il s'agit :

- tantôt de douleurs articulaires plus ou moins vives, parfois frustes, sans modification objective des articles ;
- tantôt, au contraire, les articulations douloureuses sont tuméfiées et chaudes, le gonflement paraissant surtout péri-articulaire. On a signalé pourtant l'éventualité d'une hydarthrose avec épaissement de la synoviale (BERNHEIM).

Douleurs et gonflement sont habituellement peu marqués et passagers. Souvent, est signalée la mobilité de ces manifestations articulaires, leur fugacité. Elles touchent fréquemment plusieurs articulations à la fois, mais sont mobiles, variables, éphémères.

Des myalgies ont été parfois notées, ainsi qu'une atrophie musculaire transitoire.

Les radiographies osseuses ne montrent aucune anomalie.

Ces arthrites, enfin, guérissent en principe sans séquelles. Nous verrons, plus loin, que quelques cas, cependant, ont évolué vers une polyarthrite chronique.

II.- LES AUTRES SIGNES CLINIQUES

A côté de ces trois symptômes majeurs, qui définissent en quelque sorte la maladie, d'autres signes peuvent être occasionnellement rencontrés :

1.- L'ATTEINTE CARDIAQUE

n'est pas exceptionnelle puisqu'elle est retrouvée 11 fois sur les 57 cas analysés par WISSLER en 1953 et 7 fois sur les 21 cas publiés depuis. Il s'agit, il est vrai, dans la majorité des cas, d'anomalies mineures et transitoires, et il est permis de se demander si les observations dans lesquelles une atteinte cardiaque grave a été constatée appartiennent bien à ce syndrome.

Plusieurs fois, un souffle systolique a été nettement perçu , mais il a été transitoire et a disparu par la suite. Jamais, n'a été constatée d'endocardite avec atteinte valvulaire.

WISSLER signale 4 cas où une péricardite a été constatée, dont deux fois prouvée à l'autopsie ; il s'agissait d'une forme fibro-adhésive.

BIEDRZYCKA a observé, chez un malade, une augmentation notable du volume cardiaque, avec bruits sourds, tachycardie, frottement péricardique passager et anomalies électrocardiographiques.

Le malade de KALB a présenté aussi une atteinte péricardique : frottement péricardique transitoire ; à l'électrocardiogramme, microvoltage, ischémie sous-épicaire diffuse avec T négatif dans les précordiales.

Dans quelques cas, les symptômes observés évoquent l'atteinte du myocarde, soit cliniquement manifeste, soit traduite seulement par des anomalies de l'électrocardiogramme.

- Cas 2 de WISSLER : défaillance cardiaque avec gros coeur, sans péricardite, gros foie, oedèmes, ascite , circulation collatérale. Après amélioration , décès inopiné à la suite d'une grippe.
- Cas 2 de KEYSER : forte dilatation cardiaque, hépatomégalie, pas de souffle, ponction du péricarde blanche.
- Cas 2 de BIEDRZYCKA : coeur un peu augmenté de volume avec tachycardie, bruits sourds, modifications discrètes de l'E.C.G.
- Cas 1 de BERNHEIM (1960) : tachycardie sinusale, souffle systolique. Trouble de conduction intra-ventriculaire avec complexe de 9/100 en V_1 et P.R. allongé à 22/100.
- Le malade de ROTTINI a présenté un bloc sino-auriculaire qui a duré trois semaines, tout le reste étant normal.

- Enfin, deux malades de WISSLER et le cas 3 de CAFBY ont présenté, en l'absence de tout signe clinique, des anomalies électriques évoquant une atteinte du myocarde.

2.- SYMPTÔMES PLEURO-PULMONAIRES

Les manifestations pleuro-pulmonaires sont rares et il s'agit alors surtout d'une atteinte pleurale.

- . KEYSER : - mentionne des adhérences pleurales dans un compte-rendu d'autopsie.
- . KUSTER et POTHMANN, une pleurésie.
- . GARBY, un petit épanchement pleural bilatéral dont la ponction a ramené un pus amicrobien ;
- . BIEDRZYCKA, une "lésion pleurale exsudative" chez un malade ; chez l'autre, à deux reprises, une "pneumopathie et pleurite d'évolution bénigne".
- . KALB, un syndrome pleuro-pulmonaire de la base gauche, traduit par matité, gros souffle, dyspnée, et la ponction a ramené un liquide séro-hématique à Rivalta +, de formule panachée, stérile. Cet épanchement s'est résorbé, laissant voir à la radiographie des opacités pleuro-scissurales.
- . MONNET, GILLOT parlent de comblement d'un sinus costodiaphragmatique.
- . DENYS mentionne dans un cas une toux opiniâtre, avec expectoration abondante.

Quant aux manifestations pulmonaires du malade de FANCONI (opacités floues de la partie supérieure du champ pulmonaire gauche, avec accentuation des opacités hilaires et, plus tard, foyer d'allure pneumonique), il s'agissait sans doute de manifestations intercurrentes.

3.- FOIE - RATE - GANGLIONS

- Dans quelques cas, le foie a été trouvé augmenté de volume, de façon importante chez un malade de DENYS. On a signalé parfois aussi un ictère (KEMP, DENYS, FANCONI) ; dans certains cas, il était peut-être d'origine thérapeutique (KUNDRATITZ) ; WISSLER signale qu'un de ses malades présentait une atteinte hépatique incontestable (cas 1).

- une splénomégalie est assez souvent mentionnée : 8 fois dans la statistique de WISSLER, 6 fois sur 21 cas publiés depuis. Elle est discrète ou modérée ; une seule fois, elle fut importante (BERNHEIM 1960, cas 2).
- Des adénopathies sont aussi fréquemment observées , mais, sauf dans un cas de WISSLER, elles ne sont jamais importantes. Ce sont des adénopathies modérées, généralisées ou localisées et alors le plus souvent cervicales.

4.- AUTRES SYMPTÔMES

- Une angine , ou une infection dentaire sont assez fréquemment notées dans les observations, notamment au début de la maladie.
- Une discrète note rénale est rapportée quelques fois. Il s'agit d'une albuminurie modérée, inférieure à 0,50 g./litre , en règle transitoire, avec parfois quelques hématies et quelques cylindres, sans augmentation de l'urée sanguine.
 - . GILLOT signale une petite hématurie, CORCOS , une infection urinaire à colibacilles.
- Des douleurs abdominales ou des troubles digestifs sont mentionnés dans quelques observations :
 - . douleurs abdominales avec diarrhée (BOUREL),
 - . syndrome dysentérique (KALB) ;
 - . douleurs abdominales avec parfois nausées et vomissements (FONTAN) ;
 - . syndrome douloureux abdominal, impression de plastron de l'hypocondre droit avec défense, radiographie de l'abdomen sans préparation normale , signes qui s'amendent peu à peu (GILLOT) ;
 - . violente crise douloureuse abdominale ayant fait pratiquer l'ectomie d'un long appendice rétro-coecal, mais qui ne présentait pas de signes nets d'inflammation aiguë (GIROUD).
- Enfin, sont cités de façon isolée :
 - . une parotidite avec syndrome méningé clinique (oreillons ?), (GILLOT) ;

- . une aplasie médullaire régressive, peut-être due à la thérapeutique (BERNHEIM) ;
- . un syndrome hémorragique avec hypoplaquettose (BIEDRZYCKA, KÖLBL) ;
- . un purpura avec hémorragies digestives, d'allure anaphylactique (WISSLER) ;
- . quelques céphalées (BERNHEIM, FONTAN).

EN REGLE :

L'état général est assez peu touché. Dans certains cas, cependant, l'état du malade a paru grave, voire inquiétant.

SIGNES BIOLOGIQUES

1.- FORMULE SANGUINE. MOELLE OSSEUSE

1.- LES MODIFICATIONS TYPIQUES DE LA FORMULE SANGUINE :

Elles consistent en une hyperleucocytose neutrophile avec conservation des éosinophiles (WISSLER).

Le chiffre des leucocytes est, en général, compris entre 10.000 et 30.000, souvent autour de 20.000. On a cité, quelquefois, des chiffres plus élevés :

. cas 1 de DENYS	: 52.000
. un malade de WISSLER	: 44.000
. CORCOS	: 38.400
. MAGGIONI	: 37.000
. TROUSSIER	: 35.000
. CILLOT	: 50.500

Dans quelques cas, au contraire, le chiffre des leucocytes est inférieur à 10.000.

Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles est augmenté de façon plus ou moins notable. Il dépasse 90 % dans certaines observations.

Les éosinophiles sont, en règle, conservés. S'ils manquent lors d'un examen, on les retrouve en général à un examen suivant. Leur pourcentage est habituellement normal, parfois augmenté modérément.

2.- ASSEZ SOUVENT EXISTE UNE ANEMIE MODEREE : normo- ou hypochrome.

Elle a été importante dans un cas de KEYSER (Hémoglobine 34 %) et dans un cas de DENYS (2.500.000).

3.- LA MOELLE OSSEUSE n'a été examinée que dans quelques cas.

- . plusieurs fois, elle a été trouvée normale.
- . deux fois, WISSLER a observé une augmentation légère des éosinophiles et deux fois aussi des réticulocytes;
- . MONNET signale une réaction granulocytaire (cas 2) ;
- . BERNHEIM donne le compte-rendu suivant au sujet du cas n° 1 de sa publication de 1960 : "Réaction granuleuse jeune "considérable avec des grains très anormaux au niveau des "myélocytes et promyélocytes. Plasmocytose très marquée "qu'on pourrait interpréter dans le sens d'un BOUILLAUD, "mais la constatation d'une lignée granuleuse très anormale contredit cette interprétation. Moëlle d'infection "aiguë".
- . KALB : "Plasmocytose très importante, suggestive de R.A.A. , mais "elle évolue au milieu d'une granulocytose neutrophile "tellement marquée qu'on ne peut pas ne pas évoquer en "premier lieu, à l'origine de ces modifications médullaires, "un processus infectieux aigu".
- . MUSSO : "Moëlle d'infection aiguë."

4.- CAS PARTICULIERS :

- . dans le cas rapporté par KÜSTER et POTHMANN, survinrent des accès hémolytiques, avec anémie importante, diminution de la résistance globulaire, sphérocytose, test de COOMBS négatif. Le malade, il est vrai, avait reçu plusieurs transfusions, mais une incompatibilité de groupe paraît exclue.

L'anémie et la diminution de la résistance globulaire disparurent spontanément.
- . WISSLER signale aussi dans une de ses observations, une poussée d'hémolyse, manifestée par une anémie à 300000 (Hb 57 %), 6,7 % de réticulocytes, 26 mg. de bilirubinémie et urobilinurie. Il est possible, d'ailleurs, que cette anémie ait été d'origine thérapeutique, l'enfant ayant reçu quatre sulfamides et de nombreuses transfusions.

- KÖLBL a observé, chez son malade, une crise érythroblastique aiguë, comparable à ce qu'a décrit GASSER dans les affections allergiques : anémie modérée avec diminution des réticulocytes ; dans la moëlle osseuse, diminution notable des érythroblastes et présence de proérythroblastes géants.

En même temps, fut notée une leucopénie et un syndrome hémorragique avec allongement du temps de coagulation, thrombopénie à 60,000 et test de COOMBS positif.

Toutes ces manifestations disparurent après quelques jours.

- enfin, le 2ème cas de BERNHEIM (1960) fit une agranulocytose totale avec aplasie médullaire sévère, compliquée de staphylococcie maligne de la face, mais qui ne fut que transitoire.

II.- LA VITESSE DE SÉDIMENTATION DES HÉMATIES

Est toujours augmentée, le plus souvent de façon importante au stade de début : 50, 60, 70 à la première heure, parfois davantage .

- KIENITZ : 135
- GRISLAIN : 130
- TROUSSIER : 124
- BIEDRZYCKA : 140
- BOUREL : 112
- PORTILLO : 140

Dans quelques cas, elle ne l'est que modérément :

- MUSSO : 25
- un cas de BERNHEIM : 30
- FONTAN : 30

Elle reste généralement longtemps élevée, même après disparition des signes cliniques.

III.- LES PROTEÏNES SÉRIQUES

N'ont été étudiées que dans un petit nombre d'observations, les plus récemment publiées. Ces résultats très fragmentaires sont les suivants :

1.- LA FLBRINE: paraît très souvent élevée.

Sur 8 cas, où elle a été dosée, on l'a trouvée :

- . 2 fois à 2 grammes,
- . 1 fois à 6,20 g.
- . 5 fois supérieure ou égale à 7 g. (et jusqu'à 10-12 g.)

2.- L'ELECTROPHORESE fournit quelquefois des résultats normaux.

Plus souvent, semble-t-il, elle montre une augmentation des globulines, alors que l'albumine est diminuée.

L'augmentation des globulines porte de façon à peu près constante sur la fraction α_2 . Souvent, s'y associe une augmentation de la fraction γ . Quelquefois, on constate aussi une élévation des α_1 ou β globulines.

Une immunoélectrophorèse a été pratiquée pour deux malades de FONTAN. Elle a donné le résultat suivant : "Protides totaux normaux. Traces de cryoglobuline. Hausse de l'haptoglobine. Légère hausse des β_A et des γ globulines (dans un des deux cas, légère baisse des β_1A). Arc des γ globulines plus long que normalement."

Chez un des malades de FERRIER, elle a montré : "Haptoglobulines augmentées. γ globulines normales. β_2A normales. " β_2M légèrement diminuées."

3.- LA C-REACTIVE PROTEINE :

Est notée très augmentée dans l'observation de KALB. C'est la seule observation où elle soit mentionnée.

IV.- EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES

- 1.- DE NOMBREUSES HÉMOCULTURES ont été pratiquées dans la plupart des observations.

Dans la quasi-totalité des cas, elles ont été négatives. Exceptionnellement, un germe a pu être isolé lors d'une hémoculture, mais les autres restent stériles, alors que l'affection poursuit son cours.

C'est ainsi que KROPP et KUNDRATITZ signalent chacun une hémoculture positive à un streptocoque hémolytique, qui n'est pas retrouvé aux cultures suivantes. De même, BIEDRZYCKA isole une seule fois chez son malade un staphylocoque.

Enfin, chez le malade de KALB, les hémocultures ont isolé successivement, au cours d'une poussée, une corynébactérie anaérobie, une corynébactérie aérobie et un entérocoque.

Il est difficile d'attribuer une signification précise à ces faits.

- 2.- UNE MEDULLOCULTURE : a été pratiquée pour le malade de GILLOT.
Elle a été négative.

- 3.- LES PRELEVEMENTS DE GORGE ont quelquefois permis d'isoler un streptocoque hémolytique (BERNHEIM, BIEDRZYCKA), mais plus souvent, semble-t-il, ils ne montrent qu'une flore pharyngienne normale (streptocoque non hémolytique, staphylocoque blanc).

- 4.- LES ANTICORPS ANTI-STREPTOCOCCIQUES :

Le dosage des antistreptolysines, des antistreptokinases et des antihyaluronidases manque dans un grand nombre d'observations. Ce n'est guère que dans les cas récents qu'il est effectué systématiquement. On ne peut donc avoir une idée d'ensemble. Il semble bien que les résultats en soient souvent normaux, quelquefois élevés de façon modérée.

Ainsi, dans le travail de WISSLER de 1958, sur 13 cas où les ASLO ont été dosées, on a trouvé les taux suivants :

- . 8 fois inférieur ou égal à 200 unités,
- . 3 fois entre 250 et 350,
- . 1 fois 450,
- . 1 fois 1.000.

Depuis, sur 14 cas où elles ont été mentionnées, on les a trouvées :

- . 7 fois inférieures ou égales à 200 unités.
- . 1 fois 250,
- . 1 fois 400,
- . 1 fois 625,
- . 1 fois 900;
- . 1 fois 960,
- . 1 fois 800, puis secondairement 1,600
- . 1 fois 5.500.

ASK et AH ont été très rarement dosées. Elles sont alors apparues normales ou peu élevées.

5.- DIVERS SERODIAGNOSTICS :

Ont été pratiqués dans la plupart des cas. Leur négativité constante a permis d'éliminer chaque fois typhoïde, brucellose, mononucléose infectieuse, rickettsioses, leptospirose.

Seule exception, le malade de GRISLAIN, qui d'ailleurs avait coutume de consommer du lait de chèvre cru, a eu un sérodiagnostic de WRIGHT un moment positif au 1/400, mais il s'est négativé ensuite alors que la maladie poursuivait son cours et l'intra-dermo-réaction de BURNET n'a jamais été positive.

6.- SIGNALONS ENCORE LES FAITS SUIVANTS :

- Chez le malade de FANCONI, furent isolées quatre souches de streptocoques de la racine d'une dent cariée que l'on avait dû extraire. Des vaccins furent préparés à partir de ces germes.
- d'OELSNITZ fit de même avec un pneumocoque isolé d'un chicot dentaire.

- Chez un malade de WISSLER, le pus d'otomastoïdite contenait un streptocoque hémolytique.
- De même, un malade de KROPP avait une otoantrite à bacille de Pfeiffer.
- Enfin, une fois, un colibacille fut isolé des urines (CORCOS).

V.- TESTS D'ALLERGIE

1.- TESTS CUTANES :

Quelques auteurs ont tenté de mettre en évidence une sensibilisation à un allergène microbien ou parasitaire en pratiquant divers tests cutanés.

C'est ainsi que OELSNITZ trouve, chez son malade, une intradermo-réaction à l'anatoxine staphylococcique très positive.

- . BOUREL n'obtint que des résultats négatifs : "Recherche d'allergie cutanée aux souches bactériennes les plus connues, "négative."
- . FONTAN rapporte les résultats suivants : "Chez un malade, "réaction légèrement positive pour Saccharomyces, positive "pour l'allergène ascaridien. Chez l'autre malade, réaction "positive pour Candida et pour l'allergène oxyures. Réaction "négative avec tous autres allergènes chimiques, antibiotiques, "fongiques, parasitaires, végétaux, alimentaires étudiés".

2.- LE POUVOIR HISTAMINOPEXIQUE DU SERUM :

Il a été recherché par GIROUD pour l'un de ses deux malades. Il était nul.

3.- LE POUVOIR CAPILLAROTOXIQUE DU SERUM

Il a été étudié par FONTAN chez ses deux derniers malades. Il était positif, modérément chez l'un, assez fortement chez l'autre.

VI.- SIGNALONS ENFIN

que la recherche des cellules de HARGRAVES a été négative, chaque fois qu'elle a été pratiquée (GILLOT, BOUREL, BRETTE, GIROUD) de même la réaction de WAALER-ROSE (BRETTE).

L'examen du fond d'oeil n'a pas montré d'anomalie (BERNHEIM, BRETTE, GIROUD, GILLOT, KALB).

E V O L U T I O N

L'évolution de la maladie demande à être considérée sous deux angles différents, celui de sa durée, et celui du pronostic.

1.- DURÉE D'EVOLUTION

La maladie évolue quelquefois en une seule poussée durant quelques semaines, mais, le plus souvent, les poussées se répètent et la maladie dure généralement plusieurs mois (WISSLER).

Voici comment se répartissent à cet égard les observations publiées :

	Statistique de WISSLER (1958) (57 cas)	Sur 20 cas publiés depuis
1- 2 mois	3	1
2- 4 mois	17	1
4- 6 mois	13	1
6-12 mois	8	3
plus de 1 an	9	12
Inconnue	7	2

Fait très remarquable: certaines observations ont eu une évolution très prolongée, étalée sur plusieurs années. Elles nous paraissent mériter d'être rapportées brièvement :

Cas de GRISLAIN, LEMOINE, et GUILLON - (1955).

Début en Juin 1950, à la suite d'une deuxième injection de rappel de vaccin antidiphthérique et tétanique faite par erreur peu de temps après l'injection de rappel normale. La première poussée, brève, dure six jours ; elle associe fièvre et arthralgies. Puis, pendant quatre ans, se sont succédées trente-six poussées fébriles durant chacune 6 à 25 jours, le plus souvent accompagnées d'éruptions prurigineuses et d'arthralgies sensibles à la corticothérapie.

Cas 2 de DENYS (1958) :

Début en 1949, à l'âge de 2 ans. La maladie évolua jusqu'en 1955, soit pendant 7 ans, sous forme de brusques poussées fébriles de courte durée, atteignant 39-40° et survenant une à trois fois par jour, pendant des périodes de trois à quatre semaines. Durant ces périodes, qui se reproduisaient à intervalle de un à trois mois, l'état général déclinait fortement. Les poussées fébriles s'accompagnaient fréquemment d'érythèmes très fugaces, urticariens ou morbilliformes, de conjonctivites, d'adénopathies cervicales, parfois d'arthralgies peu accusées.

Cas 2 de GARBY (1953).

La maladie évolua en cinq poussées étalées sur six ans.

Cas de BOUREL et Coll. (1961) .

Enfant de 13 ans, suivie pendant quatre ans pour des poussées fébriles à 38-39° durant trois à huit jours et séparées par des intervalles d'apparente guérison qui ne dépassent guère un mois. Ces poussées fébriles sont accompagnées d'éruptions polymorphes et fugaces et de polyarthrites mobiles et éphémères ayant guéri sans séquelles.

Les deux malades de GIROUD et GARELLO (1961).

Deux garçons jumeaux, probablement homozygotes, sont âgés de 20 ans lorsqu'ils sont examinés par les auteurs. Depuis l'âge de 2 ans, ils sont atteints périodiquement l'un et l'autre de crises rhumatismales survenant une fois par mois, atteignant chaque fois une articulation différente avec douleurs et augmentation de la chaleur locale. Chaque poussée articulaire est accompagnée d'une éruption cutanée fugace et d'une symptomatologie infectieuse. Les récurrences sont plus fréquentes et plus importantes l'hiver, surtout après les rhinopharyngites auxquelles les deux frères sont sujets.

Cas 1 de FERRIER et MEGEVAND (1961).

Début en 1954, alors que l'enfant est âgé de 12 ans. En 1959, la maladie évolue toujours. Elle est caractérisée

par des poussées successives d'arthralgies, sans tuméfaction importante des articles, s'accompagnant de fièvre généralement peu élevée et d'une éruption cutanée de type urticarien, parfois circiné, toujours mobile et fugace. Ces arthropathies ne laissent pas de séquelles. Le coeur n'a jamais été touché. La vitesse de sédimentation a été, lors de certaines poussées, très accélérée. On a noté souvent une leucocytose avec neutrophilie importante. Les stéroïdes et les salicylés agissent relativement bien sur les phases aiguës de la maladie, mais la prophylaxie par la pénicilline ne prévient pas les rechutes.

Les deux malades de FONTAN (1962).

Sont aussi des jumeaux univitellins. Ils présentent, depuis les premières semaines de leur vie, un érythème cutané récidivant, évoluant par poussées plus ou moins fébriles et souvent accompagnées de douleurs articulaires. Ils sont âgés de 7 ans lors de la publication.

II.- PRONOSTIC

Bien que l'état du malade puisse paraître grave, dans certains cas, lors des poussées, le pronostic est généralement favorable. La guérison est l'éventualité habituelle et elle se fait, en règle, sans séquelles ni articulaires, ni cardiaques.

Il faut toutefois remarquer que dans bon nombre de publications, le temps d'observation a été trop court pour conclure de façon définitive.

D'autre part, quelques cas ont fait exception et ont évolué de façon défavorable :

- sur les 57 observations du travail de WISSLER (1958) :

- . 4 sont morts et
- . 5 ont évolué vers une polyarthrite chronique.

- sur 21 cas publiés depuis :

- . 3 ont aussi évolué vers une maladie de STILL (DENYS, TROUSIER, PORTILLO).

Les cas mortels sont au nombre de quatre. Il est cependant permis de se demander si ces observations sont bien d'authentiques syndromes de WISSLER-FANCONI, ou du moins, puisque WISSLER les considère comme tels, si l'évolution fatale n'est pas plutôt la conséquence d'une affection intercurrente.

En effet :

- un malade de WISSLER semble être décédé d'un choc médicamenteux (au Nivarnol) ;
- un autre malade de WISSLER est mort subitement à la suite d'une grippe (il avait présenté un tableau très sévère avec défaillance cardiaque) ;
- un malade de KEYSER mourut d'insuffisance hépatique ;
- enfin, pour le malade de KROPP, on parle d'un abcès du myocarde.

Les cas ayant évolué vers une polyarthrite chronique posent un problème d'ordre nosologique autrement complexe.

Nous l'aborderons ultérieurement, mais ces observations montrent en tout cas que l'évolution d'un syndrome de WISSLER-FANCONI apparemment typique vers une maladie de STILL, est une éventualité possible, relativement rare mais non négligeable, que sans doute rien ne permet de prévoir initialement. Cela paraît constituer le risque majeur de cette affection.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

L'ENFANT AUG ... Christian, âgé de 7 ans, est admis à l'Hôpital Claude BERNARD, le 18 Avril 1960, adressé par notre collègue, le Docteur NEBOUT, pour une fièvre prolongée, qui a débuté le 25 Décembre 1959.

Le petit malade n'a pas d'antécédents pathologiques qui ont pu inquiéter la famille, toutefois, il faut tout de suite souligner que l'enfant a fait de fréquentes poussées de rhino-pharyngite, qui ont conduit à une amygdalectomie avec adénoïdectomie.

Le 25 Décembre 1959, d'une façon brutale, la température est montée à 40° et une éruption faite de larges plaques érythémateuses disséminées sur tout le corps (principalement au tronc et aux membres) fut très vite observée.

Le médecin de famille prescrit un traitement symptomatique et pense tout d'abord à une infection banale, puis à une "manifestation allergique". Tous les trois ou quatre jours, la température, qui ne redevient jamais complètement normale entre les crises, atteint 40°, sans frissons, sans sudation normale, mais avec vomissements. Dans l'intervalle des accès fébriles, l'état général de l'enfant paraît relativement satisfaisant.

Pour tenter d'arrêter la répétition des accès fébriles, divers antibiotiques sont prescrits, toujours sans succès, puisque de poussée en poussée, nous atteignons Mars 1960, date où l'enfant est montré au Docteur NEBOUT.

Il est alors en pleine poussée, avec fièvre à 40°, éruption maculo-papuleuse et légère arthralgies intéressant plus particulièrement la tibio-tarsienne droite.

L'examen clinique ne montre pas de signes de localisation évidents. Plusieurs hémocultures restent stériles, la formule sanguine montre à ce moment une légère anémie : hématies (3.570.000), une forte leucocytose (G.B. 36.400), avec nette polybucloëse (81 %). La fibrine est à 6,32 g. Le prélèvement de gorge n'a pas montré de streptocoque hémolytique. L'examen O.R.L. ne décèle pas de foyer.

Les antistreptolysines sont à 320 unités.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Un traitement de Pénicilline (4 millions) et de Spiramycine (2 g. par jour) est conseillé.

Fin Mars 1960 : nouvelle poussée marquée toujours par une température élevée, un érythème papuleux généralisé non prurigineux, mais aussi par la tuméfaction de quelques ganglions inguinaux.

Toutes les recherches faites pour dépister une infection, une parasitose, une collagénose n'apportent aucun argument décisif.

En Avril 1960, la biopsie d'un ganglion inguinal est faite et interprétée par Monsieur le Professeur DUPERRAT.

"... Il existe une réaction inflammatoire globale portant à la fois sur la trame réticulaire et sur le tissu lymphoïde".

"La lecture des préparations n'apporte pas d'arguments, ni pour une maladie de HODCKIN, ni pour une réticulose viscérale maligne",

Le Professeur DUPERRAT, entre autres hypothèses, retient celle d'un syndrome de WISSLER-FANCONI.

A l'Hôpital Claude Bernard, où l'enfant va rester du 18 Avril au 12 Mai, la température oscille entre 37° et 38° et, de temps en temps, monte à 39° ou 40°. Pendant son hospitalisation, nous avons noté trois accès fébriles à 40°. Pendant les accès fébriles, apparaissent quelques éléments éruptifs, un exanthème papuleux au tronc et à la racine des membres inférieurs a même été noté le 26 Avril au moment d'une poussée fébrile à 40,2°. Nous avons aussi retenu les tuméfactions ganglionnaires surtout inguinales, plus marquées encore à droite avec une adénopathie rétro-crurale, douloureuse. Il existait aussi, plus petits et moins sensibles, des ganglions axillaires gauches et des ganglions cervicaux postérieurs.

L'examen viscéral ne montrait aucune localisation, il n'y avait pas d'angine, la rate était cliniquement normale ; l'examen cardio-vasculaire normal sans aucun souffle orificiel ; les urines claires, le culot urinaire normal.

Nous retrouvions une leucocytose (17.000) avec polynucléose (87 %). La vitesse de sédimentation était à 60 mm-84 mm. Le taux de fibrine était à 3,75 g. Les antistreptolysines à 10 unités. L'électrocardiogramme normal. L'urée sanguine à 0,20 g.

Comme l'avaient déjà constaté ceux de nos confrères qui avaient vu l'enfant au préalable, nous notions la négativité des hémocultures et des sérodiagnostics.

Une nouvelle biopsie ganglionnaire est faite et interprétée par le Docteur REILLY :

"Les coupes montrent une gangue ganglionnaire assez épaissie par endroits, avec des prolongements conjonctifs vers l'intérieur du ganglion. Il existe une hyperplasie adénoïdienne très marquée, formée de lymphocytes, alors que les centres germinatifs sont peu nombreux. Aucun exode de polynucléaires neutrophiles, ni de multiplication des cellules réticulaires, par contre de nombreux vaisseaux et artères dont la paroi est plus ou moins épaisse et surtout des néo-capillaires sont appliqués sur la trame. Les sinus sont élargis, distendus par l'œdème et renferment de nombreux lymphocytes ainsi que quelques cellules réticulaires tuméfiées. Ces différents aspects correspondent à une inflammation subaiguë sans aucun caractère particulier".

Nous évoquons le diagnostic d'un syndrome de WISSLER-FANCONI, prescrivons pendant 14 jours : 1,50 g. par jour de Tétracycline et conseillons, à la fin de ce traitement, pour le prolonger, une cure de Cortancyl.

Le 12 Mai, l'enfant retourne en province.

Depuis nous ne l'avons pas réexaminé, mais grâce à l'amabilité de notre collègue, le Docteur NEBOUT, nous avons pu avoir des nouvelles.

Le traitement hormonal fut prolongé à la dose quotidienne de 25 ou de 30 mg. Il provoqua une nette amélioration, mais la température redevenait irrégulière lorsqu'on arrêtait les prescriptions et l'enfant refit de nouvelles poussées.

Nous avons appris que Monsieur le Professeur SIGUIER, l'avait examiné et plus récemment (le 10 Janvier 1963), le Docteur NEBOUT nous écrivait qu'après plusieurs poussées hautement fébriles offrant toujours les mêmes caractères, la symptomatologie s'était progressivement atténuée, que l'enfant n'avait pas présenté de crises depuis 18 mois, qu'il paraissait actuellement en parfaite santé et qu'il menait une vie normale.

EN RESUME :

Cette longue histoire clinique qui débuta en 1959, pour évoluer par poussées pendant de longs mois, offre une symptomatologie clinique relativement simple et monotone, d'où l'on retient les antécédents de rhino-pharyngite, l'amygdalectomie et l'adénoïdectomie, les accès fébriles accompagnés d'érythème muculo-papuleux fugace, non prurigineux, de topographie variable, enfin les tuméfactions ganglionnaires qui correspondent à des lésions inflammatoires sans spécificité.

Vue sous cet angle, nul doute que l'on puisse suggérer pour cette observation le diagnostic de syndrome de WISSLER-FANCONI.

..... O B S E R V A T I O N N° 12
.....

L'ENFANT LE G... Elisabeth, âgée de 2 ans 1/2, entre à l'hôpital Claude Bernard le 18 Juin 1962, pour un état fébrile qui dure depuis un mois.

Cette enfant était, en effet, bien portante jusqu'au 25 Mai, date où apparaît une fièvre qui oscille entre 38° et 39°, accompagnée de transpiration abondante, de pâleur et d'asthénie.

Le 22 Mai, survient une éruption qui va durer jusqu'au 14 juin, avec des phases de rémission, même d'extinction, et de recrudescence.

Cet exanthème n'a pas un siège fixe, il est fugace, n'est jamais généralisé ; il est fait d'éléments érythémateux, maculeux, au contour polycyclique, non prurigineux.

Le 25 Mai, alors que l'enfant est fébrile, que l'éruption évolue, comme nous venons de le préciser, s'installent des arthralgies qui frappent plus particulièrement les deux poignets. A certains moments, les douleurs sont très vives, bloquent les articulations et s'accompagnent de gonflement. Mais, ici aussi, l'évolution des arthralgies se fait, avec rémissions suivies de nouvelles poussées, qui coïncident d'ailleurs avec une augmentation de la fièvre et souvent l'apparition de quelques éléments éruptifs.

Le diagnostic de maladie de BOUILLAUD est évoqué.

La formule sanguine montre une légère anémie à 3.950.000, une leucocytose (19.800) avec polynucléose neutrophile (73 %).

La vitesse de sédimentation est à : 116 dans la 1ère heure.

Le taux des antistreptolysines est à 120 unités le 6 Juin.

La fibrine est à 6 g.

Il est important de préciser que deux hémocultures restent stériles, que l'examen cardio-vasculaire est normal, ainsi que le culot urinaire.

A partir du 31 Mai, l'enfant est mise sous antibiotiques: Pénicilline jusqu'au 7 juin, Erythromycine du 8 au 15 juin, Tifomycine du 16 juin jusqu'à son entrée à Claude Bernard.

Du 31 Mai au 15 juin inclus, une hormonothérapie est associée : Cortancyl 20 mg. par jour, puis 15, puis 10.

Ce traitement n'a aucune action sur la fièvre puisqu'à partir du 10 juin, on note six accès fébriles importants (deux d'entre eux atteignent 40°) et une persistance des arthralgies et de l'éruption. C'est dans de telles circonstances que l'enfant nous est confiée le 18 Juin 1962.

Les divers examens cliniques qui sont faits pendant le séjour à l'hôpital (du 18 au 29 Juin) retrouvent l'essentiel de la symptomatologie précédente, à ceci près que la note éruptive est peut-être atténuée. Mais toute la discussion est centrée sur les symptômes ci-après :

- fièvre tenace depuis un mois, relativement bien supportée, fièvre très irrégulière procédant surtout par accès subits et montées à 39°-39,5° ;
- poussées successives d'une éruption érythémateuse, non prurigineuse, sans topographie fixe ;
- arthralgies intenses, surtout des poignets ;
- absence de splénomégalie, d'hépatomégalie,
- absence de toute localisation cardio-vasculaire, ni clinique, ni électrocardiographique ;
- absence de manifestations rénales.

En revanche, nous notons que les antécédents de cette enfant de 2 ans 1/2 comportent déjà des otites fréquentes et qu'une adénoïdectomie a dû être faite en Février 1962.

Cette localisation pharyngée nous conduit à demander l'avis de nos collègues O.R.L. Voici les conclusions du Docteur P. ABOULKER ;

"1.- Présence, au niveau du plafond du cavum, d'un tissu granuleux
"témoin de l'ablation récente de végétations. Les autres
"parois du cavum sont lisses.

"2.- La radio des sinus montre une opacité discrète du sinus maxil-
"laire droit, dont la ponction retire un liquide légère-
"ment louche.

"A gauche, le sinus est normal.

"Les tympans sont normaux, de même que les amygdales
"palatines."

L'étude bactériologique du liquide de ponction du
sinus droit isole tout à la fois un proteus, un pyocyanique et un
staphylocoque blanc.

Le diagnostic de syndrome de WISSLER-FANCONI est
retenu d'autant qu'à la symptomatologie évocatrice que nous venons
de détailler, il faut encore ajouter l'existence d'une leucocytose
à 19.600, avec polynucléose neutrophile à 73 %, une vitesse de
sédimentation très accélérée à 138-146 ; des hémocultures stériles.

L'enfant est mise sous A.C.T.H. (12 mg. par 24 h.)
en perfusion et Pénicilline (5 millions par jour).

La température tend tout de suite à redevenir normale.
Les signes éruptifs et articulaires s'apaisent.

Malheureusement, depuis que l'enfant est sortie de
l'hôpital, nous n'avons pas eu de ses nouvelles.

OBSERVATION N° 3

L'ENFANT LEF... Michèle, âgée de 14 ans, est envoyée à l'hôpital Claude Bernard le 22 Août 1962, par les Docteurs AUDRY et MARSALAULT pour un état fébrile accompagné d'éruptions et d'arthralgies évoluant depuis un mois et demi.

Dans les antécédents de cette enfant, on retrouve l'existence de fréquentes angines qui ont justifié, d'ailleurs, une amygdalectomie ainsi que plusieurs épisodes de "cystite" se répétant depuis deux ans environ. La puberté s'est faite à l'âge de 12 ans.

La maladie actuelle a débuté vers le 10 Juillet 1962, par l'apparition d'une éruption faite de plaques surélevées à contours polycycliques, généralisée à tout le corps, quoique prédominant aux membres, prurigineuse, évoluant par poussées. Il n'existe alors ni fièvre, ni autres symptômes. Un traitement par le Cortancyl est prescrit à la dose de 30 mg. par jour. Une semaine plus tard, la température s'élève à 39°-40° et l'enfant se plaint de courbatures; d'arthralgies fugaces touchant toutes les grosses articulations qui sont alors tuméfiées, rouges et douloureuses. Une hémoculture, faite le 25 Juillet, reste stérile. Au Cortancyl sont alors associés des antibiotiques (Pénicilline 1.000.000, Streptomycine 1 g. par jour) et de l'Entérosalicyl.

L'état clinique s'améliore progressivement, la température baisse, tout en restant un peu irrégulière; tout traitement est arrêté le 1er Août et quelques examens biologiques sont pratiqués :

- deux formules sanguines :

3.900.000 G.R.

27.000 G.B.

P.N. 85 %
L. 11 %
M. 4 %

1e 4 Août

3.700.000 G.R.

18.000 G.B.

P.N. 76 %
E. 2 %
L. 18 %
M. 4 %

1e 8 Août.

- deux vitesses de sédimentation globulaire :

50.80.120 puis 48.85.125.

- un dosage des A.S.L.O. à 200 unités
et de la fibrine : 7 g.

- un examen cytotactériologique des urines qui ne montre que de nombreux cristaux de phosphate tricalcique ; ni sucre, ni albumine.

Mais, le 18 Août, au début des règles, la température s'élève à nouveau à 39° et une éruption réapparaît sur les fesses et les cuisses, vésiculeuse cette fois, d'allure eczémateuse. C'est alors que l'hospitalisation à Claude Bernard est décidée.

Le jour de l'hospitalisation, le 22 Août 1962, nous trouvons une adolescente pâle, asthénique, se plaignant de céphalées.

On ne note aucune éruption, la peau est seulement sèche et desquame légèrement aux bras.

La langue est saburrale, la gorge propre avec de petits reliquats lymphoïdes amygdaliens.

L'auscultation pulmonaire est normale. Le cœur régulier, bien frappé, mais on perçoit un petit souffle systolique de pointe, peu intense et n'irradiant pas. Tension artérielle 11-7.

Seule anomalie notable : il existe une splénomégalie modérée, mais indiscutable. Le foie, par contre, est de volume normal, les aires ganglionnaires libres.

Le reste de l'examen est normal.

En raison des antécédents d'angines, d'éruptions, d'arthralgies, on évoque la possibilité d'un syndrome de WISSLER-FANCONI, mais sa constitution sous Cortancyl surprend.

Le laboratoire fournit les résultats suivants :

- l'hémoculture faite à l'entrée demeure stérile.

- N.F.S. 3,820.000 G.R. Hb : 11,5 g. V.G. 0,93
5.200 G.B. (P.N. 55 - L. 36 - M. 9).
- T.S. 16-40.
- Fibrine : 2,95 g.
- Electrophorèse Alb. 58 %
 α_1 4,5 % - α_2 7,2 % - β 9,8 % - γ 20,5 %.
- A.S.L.O. 320 unités.
- Urée sanguine : 0,30.
- Urines : albumine 0,10 g./litre.
Culot : rares leucocytes, rares cellules épithéliales,
quelques cylindres épithéliaux, léger dépôt de phosphates.
- Sérodiagnostics : fièvre typhoïde : négatif
brucellose : négatif.
- Moëlle sternale : normale.
- Fonds d'yeux : normaux
- E.C.G. : normal.
- Radiographie pulmonaire : normale.
- Cutiréaction et I.D. 10 à la tuberculine : négatives.
- Radiographie des sinus : normale.

Sans aucun traitement, la température se normalise en deux jours, puis remonte à 38° les 26 et 27 Août, accompagnée de courbatures, de myalgies et de discrètes arthralgies des genoux, des poignets et des coudes, sans modification objective des articules ni impotence réelle. Au décours de ce nouveau clocher fébrile, une pollakiurie et des brûlures mictionnelles font pratiquer un nouvel examen des urines qui, cette fois, montre une pyurie à Protéus.

Un traitement de furadoïne est entrepris et poursuivi pendant dix jours.

L'évolution pendant la suite de cette première hospitalisation est, dès lors, la suivante :

La température reste normale ; on note encore une brève poussée éruptive, prurigineuse, d'ulcère eczémateux au membre inférieur gauche ; puis de nouvelles douleurs articulaires, qui conduisent à prescrire de l'Entérosalicyl pendant quelques jours. On a l'impression, le 5 Septembre, d'une modification de l'état cardiaque ; les bruits sont assez irréguliers, B₁ assourdi ; le souffle systolique prend un caractère râpeux, plus intense qu'au début ; en fait, l'E.C.G. ne montre pas de modifications et les anomalies ne persistent pas.

L'état général s'améliore nettement et, vers le 20 Septembre, l'enfant paraît guérie ; elle a repris deux kgs, n'a plus aucune arthralgie, l'examen somatique est normal à l'exception d'une rate toujours un peu augmentée de volume et dont on palpe le pôle inférieur dans les inspirations profondes.

Parallèlement, les examens biologiques évoluent vers la normalisation :

- les urines sont stériles à la fin du traitement par la furadoline et le compte d'Addis donne 704 hénaties/minute. Elles ne contiennent ni sels, ni pigments biliaires.
- la vitesse de sédimentation se ralentit : 25-52 le 27 Août, 16-28 le 5 Septembre ; 9-21 le 19 Septembre.
- l'anémie modérée persiste à 3.700.000 avec 2,5 % de réticulocytes. Mais la formule blanche se normalise : 8.400, puis 6.000 G.B. avec 71 puis 58 % de polynucléaires neutrophiles (pas d'éosinophiles) ;
- la fibrine est à 3,50 le 19 Septembre, les A.S.L.O. à 320 unités ;
- par ailleurs, recherche de cellules de HARGRAVES, réactions de PAUL et BUNNEL, de WAALER-ROSE, d'agglutination au latex sont négatives - et le prélèvement de gorge ne révèle aucun germe pathogène (ni streptocoque hémolytique, ni proteus en particulier) ;
- toutefois, on est surpris par les résultats de plusieurs examens sérologiques montrant pour le typhus murin, une agglutination positive et surtout croissante puisque son taux est passé de 1/160 à 1/640.

L'histoire clinique n'étant absolument pas en faveur d'un tel diagnostic et l'état de notre malade maintenant satisfaisant, on décide de la laisser quitter l'hôpital le 22 Septembre.

Pendant quinze jours, tout va bien. Quelques examens de contrôle montrent que la formule sanguine est normale. L'anémie, précédemment constatée, s'est réparée. La fibrine est à 2,35 g. et un nouveau sérodiagnostic des rickettsioses ne donne plus qu'un taux d'agglutination de 1/160 vis-à-vis de l'agent du typhus murin.

Mais le 14 Octobre, survient une rechute : fièvre à 38°, éruption sur les membres et le visage, quelques arthralgies et myalgies. Un essai de chloramphénicol ne donne aucun résultat ; au contraire, la fièvre augmente progressivement jusqu'à 39°.

L'enfant est alors réhospitalisée à Claude Bernard, le 22 Octobre 1962 ; son état est le suivant :

- l'éruption siège aux quatre membres et sur le dos ; elle est rouge, surélevée, chaude, prurigineuse ;
- des arthralgies limitent les mouvements des poignets et des genoux qui sont légèrement augmentés de volume, chauds et sensibles ;
- la splénomégalie est retrouvée, palpable et percutable ;
- surtout on est frappé par l'intensité des signes pharyngés : la gorge est d'une rougeur très anormale et les reliquats amygdaliens sont tuméfiés, avec sur l'un d'eux, une granulation.

Pendant dix jours, le traitement se limite à la prescription d'aspirine (3 g./jour) et de Phénergan (3 comprimés/jour), tandis que l'on multiplie les examens biologiques.

Trois hémocultures sont négatives.

Les urines sont claires et stériles.

Il existe une hyperleucocytose à 13.400 avec 81 polynucléaires neutrophiles et 5 éosinophiles.

- la vitesse de sédimentation est à 62-81, la fibrine à 8,20 g.
- l'électrophorèse révèle une importante élévation des α_2 globulines (17 %) ;
- le taux des A.S.L.O. est de 240 unités ;

- la recherche des cellules de HARGRAVES deux fois répétée est négative, de même la réaction de WAALER-ROSE ;
- le fond d'oeil est normal, l'E.C.G. également ;
- le stomatologiste élimine tout foyer infectieux dentaire ;
- une biopsie cutanée faite au niveau d'un élément éruptif est "examinée par le Docteur REILLY : "L'épiderme est sain "à l'exception d'un léger degré de kératinisation. Les "Lésions siègent dans la partie profonde du derme. D'ail- "leurs discrètes, elles sont représentées par des traî- "nées de cellules lymphocytaires et lymphoconjonctives "qui siègent autour des capillaires. Aucune autre alté- "ration."

Surtout, l'intensité des signes pharyngés nous a incités à biopsier une granulation pharyngée et à rechercher avec ténacité un germe pathogène à ce niveau.

L'examen histologique du fragment prélevé a montré (Docteur REILLY) :

- "1.- Un aspect papillomateux de l'épithélium avec concrétions "cryptiques ;
- "2.- Un tissu inflammatoire composé de cellules lymphoconjonctives "et de cellules réticulaires et en voie d'organisation "conjonctive. L'infiltration cellulaire est, par place, "très dense. L'absence totale de polynucléaires conduit à "éliminer la présence de germes pyogènes."

L'ensemencement du prélèvement de gorge, par contre, révèle l'absence de streptocoque hémolytique, mais la présence d'un "Proteus mirabilis."

Ayant ainsi éliminé la possibilité d'une hémopathie ou d'une maladie de système, le doute soulevé par le sérodiagnostic des rickettsioses maintenant écarté, on est très vivement enclin à incriminer ce Proteus en tant qu'agent de sensibilisation.

Le traitement Aspirine-Phénergan totalement inefficace, est, dans cet esprit, remplacé, le 1er Novembre, par de la Colimycine à la dose de 5.000.000 I.M. par jour.

L'état clinique, en fait, reste identique : température oscillant entre 37° et 39°, éruption variable avec recrudescence vespérale, signes articulaires fugaces.

C'est alors que le 14 Novembre, tout en poursuivant l'administration de colimycine, on prescrit, en outre, du Cortancyl (40 mg./jour).

Dès lors, l'état se transforme. En 24 heures, la température est à 37° et s'y maintient ; en quelques jours, les arthralgies, puis l'éruption disparaissent à leur tour.

Ayant contrôlé la stérilité des urines et la disparition du Proteus de la gorge, on arrête la colimycine le 4 Décembre, mais le traitement corticoïde est poursuivi dans un but de désensibilisation, à doses dégressives, jusqu'au 10 Janvier 1963. Il peut être arrêté à cette date sans que réapparaisse aucun symptôme clinique.

Parallèlement, la leucocytose a diminué et la polynucléose neutrophile s'est normalisée, mais à toutes les numérations on retrouve 4 à 5 % d'éosinophiles.

La vitesse de sédimentation est redevenue normale, l'électrophorèse également.

L'enfant quitte le service apparemment guérie, le 2 Février 1963, après que l'on ait procédé à une électrocoagulation des foyers lymphoïdes résiduels, au niveau des loges amygdaliennes, sous couvert d'antibiotiques.

Nous l'avons revue le 23 Mars 1963. Son état est excellent. Aucune rechute ne s'est produite jusqu'ici. L'examen clinique est strictement normal ; la splénomégalie a disparu ; l'auscultation cardiaque est normale.

AU TOTAL :

Longue évolution échelonnée sur quatre mois, d'une maladie fébrile, accompagnée d'érythèmes mobiles et récidivants et d'arthralgies fugaces, où tout évoque une réaction de sensibilisation.

A deux reprises, ceci mérite d'être souligné, nous avons décelé chez cette malade une infection à *Proteus*. Il s'est agi d'abord d'une infection urinaire, puis secondairement d'une infection pharyngée qui a frappé par son intensité.

La guérison n'a pu être obtenue que par la stérilisation complète des foyers infectieux, associée à une corticothérapie de longue durée.

La constatation transitoire d'un sérodiagnostic positif vis-à-vis du typhus murin, s'explique probablement par la communauté antigénique, connue depuis longtemps, entre les *Proteus* et les *Rickettsies*.

P A T H O G E N I E

—————

P A T H O G E N I E

Copyright 1999 by the American Medical Association. All rights reserved. Printed in the United States of America. 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

L'hypothèse primitive de WISSLER et FANCONI, rappelons-le, fait de la maladie une réaction allergique à une septicémie à minima, dans laquelle la dissémination bactérienne est trop faible pour être décelée par hémoculture. Les termes de "subsepsis hyperergica" ou "allergica" traduisent cette conception. L'idée d'une dissémination bactérienne, par voie sanguine, reposait sur l'allure clinique de la maladie, pseudo-septicémique, avec sa fièvre irrégulière et son hyperleucocytose.

DENYS, le premier, en 1955, s'est élevé contre l'existence d'une septicémie, même minime, en raison de l'absence de preuves bactériologiques. Il proposa alors le terme de "Pseudosepsis allergica" qui lui paraît plus exact.

WISSLER lui-même, en 1958, abandonne cette idée.

L'existence d'un processus septicémique comme base de l'affection paraît effectivement difficilement soutenable. Les hémocultures souvent répétées de nombreuses fois chez le même malade, sont restées négatives dans la quasi-totalité des cas. Certes, nous l'avons vu, on a pu exceptionnellement isoler un germe par hémoculture : un streptocoque hémolytique chez les malades de KROPP et de KUNDRATITZ, un staphylocoque chez celui de BIEDRZYCKA, mais une seule fois, chez le même malade, au cours de l'évolution. De même, chez la malade de KALB, les hémocultures répétées ont isolé successivement une corynébactérie aérobie, une corynébactérie anaérobie, puis un entérocoque. Mais ces faits sont trop rares pour leur attribuer une signification de portée générale.

D'ailleurs, contre l'existence habituelle d'une septicémie, plaide l'inefficacité constante des antibiotiques et aussi l'allure clinique même et l'évolution de la maladie ; on conçoit mal une septicémie évoluant ainsi pendant des semaines, parfois des mois sans qu'apparaisse une localisation secondaire et finissant, en règle, par guérir, presque indépendamment du traitement.

Il n'est pas possible, non plus, de rapporter la maladie à une infection microbienne ou virale définie. Devant chaque cas, la question s'est posée. De nombreux examens bactériologiques et, en particulier, la plupart des sérodiagnostics ont été pratiqués. Il ont tous, sauf exception, été négatifs et les exceptions ne résistent pas à la critique des faits. Tel le malade de GRISLAIN pour lequel un sérodiagnostic de WRIGHT fut à un moment positif au 1/400 ; mais il s'est négativé ensuite alors que la maladie poursuivait son cours et l'intradermo-réaction de BURNET n'a jamais été positive. De même, notre cas N° 3, où le sérum de la malade agglutinait les rickettsies du typhus murin jusqu'au 1/640. Il n'est pas douteux que cette agglutination, transitoire, s'explique par une communauté antigénique entre les Rickettsies et le *Proteus* retrouvé dans la gorge et les urines de notre malade.

que la maladie soit la traduction d'une réaction de sensibilisation est, par contre, unanimement admis. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Cette conception trouve sa justification dans bon nombre d'arguments.

Certes, l'étude des antécédents personnels ou familiaux des malades atteints de syndrome de WISSLER-FANCONI ne permet de retrouver que dans un nombre très limité de cas la notion d'un terrain "allergique" :

Le malade de FANCONI a fait, plus tard, de l'asthme ; un malade de WISSLER avait fait, avant sa maladie, une poussée "d'urticaire froide". Plusieurs fois a été notée une hypersensibilité aux antibiotiques (MUSSO, WISSLER). Deux fois on a retrouvé un eczéma chez l'un des parents, deux fois aussi, un asthme dans la famille ; une fois, une sensibilité à l'iode chez la mère (WISSLER). Ceci est trop peu important pour que l'on puisse en tirer argument ; encore faut-il souligner que les observations ne donnent pas toujours avec précision les antécédents des malades, et qu'il aurait été peut-être possible de trouver davantage .

Mais l'allure clinique même de la maladie évoque cliniquement une sensibilisation : l'irrégularité des poussées fébriles, le caractère fugace et changeant des exanthèmes, apparus soudainement pour disparaître parfois quelques heures plus tard, leur aspect quelquefois urticarien, le caractère également mobile et fugace des phénomènes articulaires, l'existence fréquente d'intumescences ganglionnaires, d'hépatosplénomégalie. La comparaison avec les symptômes de la maladie du sérum vient d'elle-même à l'esprit, le tableau est celui d'une maladie sérique un peu prolongée.

Les examens biologiques apportent eux aussi un argument à cette thèse.

On note, assez souvent, une éosinophilie sanguine, et parfois médullaire. Dans le cas de MUSSO, elle était particulièrement importante, atteignant 20 % aussi bien dans le sang que dans la moëlle. D'ailleurs, en dehors même de cette éosinophilie, une hyperleucocytose à polynucléaires - telle qu'on la retrouve constamment au cours du syndrome de WISSLER-FANCONI - n'est pas toujours le témoin d'une infection. Une telle modification de la formule sanguine se voit aussi, rappelons-le, dans les affections allergiques.

Le pouvoir histaminopexique du sérum recherché pour un des malades de GIROUD, s'est montré nul. De même, FONTAN a étudié le pouvoir capillarotoxique du sérum de ses deux récents malades, il l'a trouvé positif, modérément chez l'un, mais assez fortement chez l'autre.

Certains accidents sanguins survenus au cours de syndrômes de WISSLER-FANCONI sont peut-être interprétables comme des manifestations allergiques. C'est ainsi que chez le malade de KÖLBL survint à la dixième semaine un syndrome hémorragique, tandis que l'on constatait dans le sang périphérique la présence d'anticorps non spécifiques (Test de COOMBS positif), d'une réticulocytopénie et d'une leucopénie ; dans la moëlle, on notait une

diminution notable des érythroblastes et la présence de proérythroblastes géants. Cette crise érythroblastique a été décrite par GASSER au cours des affections allergiques.

Le malade de KUSTER et POTHMANN fit plusieurs crises hémolytiques ; il avait été, il est vrai, plusieurs fois transfusé ; mais, de plus, ces auteurs constatèrent que le sérum de ce malade donnait une réaction de précipitation avec des extraits alcooliques de coeur humain ; ce qui, à leur sens, semble appuyer l'hypothèse d'un processus de nature auto-allergique.

De son côté, WEDEMEYER mit en évidence, dans le sérum de son malade, des agglutinines froides.

Les constatations histologiques ne s'opposent nullement à un processus de nature allergique, et elles méritent que nous les rapportions ici en détail. Elles n'ont été pratiquées, il est vrai, que dans un nombre limité de cas.

Nous avons relevé cinq biopsies cutanées, auxquelles il convient d'ajouter une de nos observations personnelles. En voici les résultats :

WISSLER :

- (Cas n° 7). Biopsie portant sur deux nodules hémorragiques :
"on a trouvé une inflammation fibrinoleucocytaire particulièrement accentuée au niveau des capillaires et une réaction inflammatoire qui présente des points communs avec la périartérite noueuse".

CAUSSADE :

- (cas particulier par la gravité des lésions cutanées qui sont allées jusqu'à la nécrose aseptique et à l'escarre et ont comporté un syndrome de RAYNAUD).

Trois biopsies cutanées ont été faites au cours de l'évolution :

- la première, au début d'une poussée :
"altérations discrètes (conjonctif dense) et d'aspect non inflammatoire".
- la deuxième au moment le plus grave, sur une papule hémorragique :
"Nécrose fibrinoïde du conjonctif dermique superficiel, sans infiltrats à polynucléaires témoins
"d'inflammation, ni endartérite, preuve d'infection.
"Par conséquent, processus histologique reproduisant
"les caractères essentiels de l'allergie cutanée
"(nécrose granuleuse intradermique, fragmentation des
"fibres collagènes et élastiques)".
- la troisième, à la convalescence, sur une macule résiduelle.
"Epiderme et derme superficiel normaux. Disparition
"des lésions de nécrose. Dans l'hypoderme, lésions
"du conjonctif = infiltrat inflammatoire à lymphocytes
"et plasmocytes avec un petit nombre d'éosinophiles
"et d'histiocytes".

"Au total, le fait original a été une nécrose granuleuse
"intradermique, noyée dans une réaction inflammatoire
"aspécifique, de type rhumatismal avec infiltration
"polymorphe périvasculaire sans endartérite. Tous ces
"signes sont ceux de l'allergie cutanée."

GIROUD :

"Aspect histologique normal : il n'y a pas d'altérations visibles au niveau de l'épithélium, du chorion,
"des glandes annexes, ni des vaisseaux".

FONTAN :

"La biopsie pratiquée au niveau d'un placard érythémateux
"n'a montré qu'une discrète infiltration dermique, riche
"en polynucléaires éosinophiles. Epithélium sensiblement
"normal. Dans le derme; on note seulement une tendance à
"l'infiltration au voisinage des annexes cutanées, mais
"infiltration peu dense, surtout lympho-histiocytaire,
"parsemée de nombreux polynucléaires éosinophiles. Pas
"de lésions vasculaires".

VESTERMARK :

- Aspect histologique normal.

NOTRE CAS N° 3 :

- Discrètes lésions dans la partie profonde du derme, représentées par des traînées de cellules lymphocytaires et lymphoconjonctives qui siègent autour des capillaires.

Les quelques biopsies ganglionnaires pratiquées ont montré :

- un "catarrhe éosinophile" (MUSSO) ;
- une "inflammation subaiguë" (CAUSSADE) ;
- une "lymphadénie subaiguë" (VESTERMARK) ;
- dans un de nos cas, une réaction inflammatoire globale portant à la fois sur la trame réticulaire et sur le tissu conjonctif, sans caractère spécifique.

Nous avons trouvé trace dans la littérature de trois biopsies musculaires (BERNHEIM, BRETTE, VESTERMARK). Elles n'ont montré aucune lésion.

Les pièces d'amygdalectomie ont été quelquefois examinées :

- chez le malade de KÜNSTLER, cet examen montra un amas de cellules rondes dans le tissu péri-amygdalien, amas très riche en éosinophiles ;
- chez le malade de FANCONI, on ne retrouve que des signes d'amygdalite chronique ;
- chez notre malade n° 3, l'examen histologique d'un reliquat lymphoïde amygdalien montra, outre un aspect papillomateux de l'épithélium, avec concrétions cryptiques, une réaction inflammatoire, très dense par place, faite de cellules lymphoconjonctives et de cellules réticulaires, sans aucun polynucléaire.

Il reste enfin à citer deux protocoles d'autopsie, celui d'un malade de WISSLER, et celui d'un malade de KEYSER.

WISSLER (cas N° 1, décédé de choc thérapeutique au Nirvanol) :

- Macroscopiquement : gros coeur avec adhérences péricardiques lâches ; valvules friables, mais pas de lésions endocardiques.

- Histologiquement : péricardite fibreuse subaiguë.

Dans le tissu interstitiel des différents organes, notamment : myocarde, foie et reins ; on note la présence d'infiltrats peu abondants, faits de neutrophiles, de quelques éosinophiles, de lymphocytes, de plasmazellen, et d'un plus grand nombre d'histiocytes.

Au niveau des articulations, infiltration lâche, à cellules rondes, prédominant dans la capsule. Le cartilage est intact.

Nulle part, on ne trouve de nodules d'ASCHOFF, pas plus que les autres images habituelles du rhumatisme.

Une pneumonie étendue, en partie interstitielle, avec pleurésie fibrineuse, ainsi qu'un oedème inflammatoire de tous les ganglions et de la rate, pouvaient être les conséquences de "la maladie du Nirvanol".

KEYSER (Cas n° 1) :

Il est mentionné une stéatose hépatique diffuse, une pleurésie fibro-adhésive et une péricardite fibro-adhésive.

L'histologie de la rate est ainsi décrite : "Follicules "pour la plupart nécrotiques avec earyoréxis. Les cellules "géantes qui se trouvent dans les follicules ne sont pas "de véritables cellules géantes, mais des phagocytes. "En outre, dans les follicules se trouvent des foyers "de cellules réticulaires avec cytoplasme vacuolaire. "Ceci est l'image d'une atteinte toxique de la rate, qui "porte avant tout sur l'appareil folliculaire".

Dans le foie, "on voit des foyers de nécrose cellulaire, quelques-uns avec pullulation de cellules étoilées de "Kupfer. Ces foyers cadrent avec une atteinte toxique "du foie".

AU TOTAL :

L'ensemble de ces examens anatomo-pathologiques montre, ou bien un aspect histologique normal, ou bien l'image d'une inflammation dépourvue de spécificité, avec parfois une éosinophilie tissulaire. Sauf peut-être la biopsie cutanée citée par WISSLER, rien n'évoque ni une collagénose, ni une réticulose.

Enfin, un dernier argument, l'argument thérapeutique témoigne aussi en faveur d'un processus allergique. Seuls, en effet, les corticoïdes montrent une efficacité assez régulière.

L'hypothèse allergique repose donc sur des arguments assez solides. La nature de l'allergène, par contre, n'est pas connue avec certitude et les conceptions ici varient selon les auteurs :

- Pour WISSLER, "tout parle en faveur d'un processus infectieux", de nature probablement variable d'un cas à l'autre, streptococcique souvent, mais non toujours ; le streptocoque ne jouant sans doute pas un rôle comparable à celui qu'on lui reconnaît dans le rhumatisme articulaire aigu.
- D'autres auteurs partagent cette opinion d'une sensibilisation à un allergène microbien. C'est notamment l'opinion de BERNHEIM et celle de L'HIRONDEL, exposée dans la thèse de TROUSSIER.

Certains, au contraire, pensent qu'il doit s'agir, soit toujours, soit au moins dans certains cas, d'une allergie non microbienne.

- C'est ainsi que GRISLAIN et Coll. , en 1955, à l'occasion d'un cas, rangent l'affection dans le cadre des rhumatismes allergiques "de nature, non pas microbienne, mais humorale". Cette opinion repose sur le fait que, chez leur malade, la maladie a succédé à un 2ème rappel de vaccin DT, fait par erreur peu de temps après le premier et que, pendant

toute l'évolution, il n'a pas été constaté d'infection pharyngée.

- De même, CORCOS et Coll. , en 1956, pensent pouvoir conclure, à la lumière de leur observation, que les phénomènes allergiques, responsables de ce syndrome , peuvent être, selon les cas, "d'origine microbienne ou humorale".
- Pour GIROUD et GARELLO, en 1961, "on peut penser qu'il s'agit "d'une réponse de l'organisme à des agressions diverses".
- FONTAN, enfin, en 1962, propose de classer les observations de syndrome de WISSLER-FANCONI en deux groupes :
 - "les uns paraissent bien relever d'une origine infectieuse, "probablement souvent streptococcique, et peuvent être "légitimement rapprochés du R.A.A. et surtout de la maladie "de STILL, suivant la conception des auteurs suisses ;
 - "les autres, au contraire, de plus longue durée, évoluant "toujours, en effet, sur plusieurs années sans faire "jamais la preuve clinique ni biologique de l'origine "infectieuse des poussées, relevant sans doute d'un mécanisme allergique d'une autre nature et pouvant être "considérées comme l'expression d'un processus d'auto-immunisation tissulaire très particulier."

Pour notre part, nous pensons que le facteur responsable doit être recherché, au moins dans la très grande majorité des cas, dans une infection focale.

Celle-ci intéresse, en règle, la sphère rhinopharyngée. Nous en voulons pour preuve la fréquence avec laquelle on retrouve dans les antécédents du malade la notion d'une telle infection. C'est, en effet, dans plus de la moitié des cas, qu'il est mentionné que le malade était sujet aux angines fréquentes, avait dû parfois subir pour cette raison une amygdalectomie et, très souvent, le début de la maladie succède à une angine, à une rhinopharyngite, à une otite, une mastoïdite ou une antrite ; parfois encore à une infection dentaire. Il y a là une communauté de terrain qui nous semble très significative.

Tel est aussi le cas de nos trois malades :

- si le petit Christian A... ne présentait, lors de notre examen, aucune infection pharyngée évidente, il avait fait antérieurement de fréquentes poussées de rhinopharyngite qui avaient conduit à pratiquer amygdalectomie et adénoïdectomie.
- Elisabeth L..., bien qu'âgée seulement de 2 ans 1/2, comptait déjà plusieurs otites et une adénoïdectomie avait dû être faite. Lors de son hospitalisation, il fut découvert une sinusite maxillaire droite.
- enfin, chez Michèle L... aussi, des antécédents d'angines fréquentes avaient justifié une amygdalectomie ; lors de sa deuxième hospitalisation, nous avons été frappés par l'intensité des signes pharyngés et la maladie n'a guéri que par un traitement associant les corticoïdes et une stérilisation complète du foyer.

Il est vraisemblable que, dans quelques cas, le foyer infectieux peut être situé hors du rhinopharynx. WISSLER cite un cas ayant succédé à un abcès du vagin, un autre apparemment consécutif à un abcès de la cuisse. Dans notre troisième observation, il n'est pas impossible que, lors de la première poussée, l'infection urinaire ait joué un rôle ; d'autant plus que le germe causal - un *Proteus* - était le même que celui isolé ultérieurement du foyer pharyngé.

Cette infection focale ne comporte, à notre avis, aucune spécificité bactériologique.

Que le *Streptocoque* puisse être en cause, cela ne fait pas de doute. On l'a isolé quelquefois du rhinopharynx, d'un pus d'otomastoïdite ou d'un chicot dentaire, deux fois même, on l'a retrouvé par hémoculture. De plus, dans deux de ces cas, la guérison a coïncidé avec l'injection, à doses croissantes, soit d'un auto-vaccin préparé à partir du germe isolé (FANCONI), soit de toxine streptococcique (d'OEBENITZ). Enfin, dans la moitié des cas où elles ont été dosées, les antistreptolysines ont été trouvées plus ou moins augmentées.

Mais nous partageons l'avis de WISSLER qui ne fait pas jouer au streptocoque un rôle exclusif. Dans certains cas, en effet, on a pu isoler d'un foyer infectieux un autre germe : pneumocoque (d'OELSNITZ), bacille de Pfeiffer (KROPP), colibacille (CORCOS). Parmi nos observations personnelles, dans le cas n° 2, le liquide de sinusite maxillaire contenait trois germes, un pyocyanique, un proteus et un staphylocoque blanc; dans notre cas n° 3, il est difficile de ne pas admettre le rôle du Proteus isolé successivement des urines et du rhinopharynx.

Nous mettrons à part l'observation très particulière rapportée par BALLOWITZ, qui pose le problème du rôle possible de l'infection tuberculeuse. Chez ce malade, en effet, les réactions tuberculiniques étaient très intenses. On tenta, pour cette raison, une désensibilisation par injections intra-veineuses de très petites doses de tuberculine. Dès la deuxième injection, l'exanthème disparut et le malade guérit en quelques semaines. KÜSTER et POTHMANN posent également ce problème à propos de leur malade. De toute façon, ceci ne pourrait correspondre qu'à de très rares cas. La plupart des malades avaient, en effet, au moment de l'affection, des tests tuberculiniques encore négatifs.

A côté de cette pathogénie focale, existe-t-il des cas de syndrome de WISSLER-FANCONI relevant d'une autre étiologie, comme le veulent certains ? Il serait sans doute bien téméraire de le nier formellement.

Les cas isolés rapportés à la suite d'une varicelle, d'une rougeole, d'oreillons, d'une intoxication par l'oxyde de carbone, nous paraissent relever d'une simple coïncidence. Mais, dans certains cas, l'éruption paraît déclenchée par des facteurs alimentaires (CORCOS) ou psycho-affectifs (FONTAN) ; peut-être aussi par les règles (CORCOS), ou par certains antibiotiques (MUSSO).

Ces faits témoignent peut-être effectivement d'une sensibilisation à un allergène non infectieux ou d'une polysensibilisation. Encore faut-il remarquer, à ce sujet, qu'une sensibilisation latente à une infection microbienne peut certainement se trouver réveillée par des perturbations ou des agressions diverses.

Peut-être aussi faudrait-il faire une part aux auto-antigènes acquis dont la formation dans l'organisme s'expliquerait, pense-t-on, par une modification de la structure biochimique de certains constituants tissulaires sous l'action de divers agents, chimiques, enzymatiques ou toxiques, d'ailleurs sans doute le plus souvent d'origine bactérienne.

De toute façon, quel que soit le mécanisme intime des phénomènes, le facteur déclenchant nous paraît être, dans la grande majorité des cas, d'ordre infectieux. L'existence de facteurs allergisants d'autre nature n'est sans doute pas à exclure, mais ils ne doivent intervenir que beaucoup plus rarement.

N O S O L O G I E

—

Les limites qu'il convient d'assigner au syndrome de WISSLER-FANCONI sont fort difficiles à préciser.

En effet, à la lecture des observations publiées, on ne manque pas de remarquer des différences notables entre les divers tableaux cliniques rapportés.

Certains associent de façon typique les trois symptômes fondamentaux : fièvre, éruptions fugaces, arthralgies, avec parfois des adénopathies et une hépatosplénomégalie, tous symptômes évoluant dans un contexte d'intensité moyenne. On ne note pas d'atteinte cardiaque manifeste. L'évolution se fait, après plusieurs poussées échelonnées sur quelques semaines ou quelques mois, vers la guérison sans séquelles. De telles descriptions correspondent sans doute au plus grand nombre de cas.

Cependant, d'autres observations sont caractérisées par une symptomatologie atténuée, ou une évolution très courte, parfois même faite d'une seule poussée sans rechute (BERNHEIM 1952, cas n° 1 et 3 - TROUSSIER, cas N° 2).

A l'opposé, certains cas offrent un tableau clinique beaucoup plus riche. A la triade symptomatique fondamentale, s'associent des atteintes viscérales diverses : cardiaques, pleuro-pulmonaires, rénales, digestives, sanguines, donnant parfois à la maladie une allure manifestement très sévère. Quelques cas mortels ont même été signalés, nous l'avons vu (WISSLER, KEYSER, KROPP).

Ces formes polyviscérales mises à part, plusieurs cas, nous l'avons vu aussi, ont évolué vers une polyarthrite chronique (WISSLER, DENYS, TROUSSIER, PORTILLO). D'autre part, les publications récentes font état de cas, apparemment typiques, mais dont l'évolution est singulièrement longue.

Enfin, dans sa description initiale, le syndrome de WISSLER-FANCONI est une affection de l'enfance ; deux auteurs ont pensé récemment le retrouver chez l'adulte (BRETTE-KALB).

Tous ces faits, notablement différents les uns des autres, ne représentent-ils vraiment que de simples variantes d'une même entité clinique ? Rien n'est moins sûr.

Qui dit maladie de sensibilisation, dit, nous semble-t-il, maladie d'évolution prolongée. Aussi, nous paraît-il critiquable d'inclure dans le cadre du syndrome de WISSLER-FANCONI les formes frustes, de durée brève, réduites à une seule poussée. En l'absence de test biologique spécifique de l'affection, il est indispensable de définir le syndrome de WISSLER-FANCONI selon des critères cliniques précis. Le critère évolutif est, à notre avis, d'importance primordiale. On ne saurait étiqueter maladie de WISSLER-FANCONI toute poussée éruptive fébrile, dont on connaît la fréquence chez l'enfant, et que faute de diagnostic précis, on qualifie si souvent d'allergique. Le caractère récidivant des symptômes, de la fièvre, des éruptions, des arthralgies, doit entrer dans la définition clinique de l'affection.

Ce même critère évolutif est aussi d'importance fondamentale lorsqu'on aborde le problème fort débattu de la parenté du syndrome de WISSLER-FANCONI avec les rhumatismes chroniques de l'enfant et notamment avec la maladie de STILL.

Plusieurs cas, apparemment typiques au début, ont évolué, au bout d'un temps, plus ou moins long, vers une maladie de STILL, nous l'avons dit. Inversement, on a vu des maladies de STILL évoluer pendant longtemps sous forme de poussées complètement résolutes, avec parfois des exanthèmes. Ces faits conduisent DENYS à penser que le syndrome de WISSLER-FANCONI ne constitue, le plus souvent, qu'un stade pré-arthritique de la maladie de STILL.

WISSLER admet l'existence de formes de passage puisque, dans son travail de 1958, il fait état de 5 observations qui ont évolué vers une polyarthrite chronique. Il fonde sa distinction sur un critère évolutif : "... la polyarthrite chronique peut être "précédée par une phase de subsepsis qui, soit évolue directement "vers une maladie chronique des articulations, soit est séparée "de celle-ci par un intervalle de quelques mois à quelques années. "Je tiens pour essentiel de ne parler de subsepsis que dans ce "deuxième cas. Dans ce cas, en effet, elle se présente au médecin "comme une maladie individualisée."

Pour notre part, nous pensons trop entière l'opinion émise par DENYS. Le nombre des cas de syndrome de WISSLER-FANCONI ayant été suivis d'une maladie articulaire chronique reste, malgré tout, limité. WISSLER, en 1958, en a dénombré cinq à cette date. Parmi les observations publiées depuis, nous avons relevé un cas de DENYS (1958), un de TROUSSIER (1958) et celui de PORTILLO (1961). Il est vrai que ceci ne représente peut-être pas la totalité des cas, parce que bon nombre d'observations manquent de recul lors de leur publication. Il ne paraît pas douteux cependant que la majorité des cas guérissent sans séquelles et c'est à cette condition seulement que l'on devrait, nous semble-t-il, porter le diagnostic de syndrome de WISSLER-FANCONI. Cette attitude conduira, certes, devant chaque cas nouveau, à ne porter qu'un diagnostic de probabilité, dont seule l'évolution pourra donner confirmation. La négativité des réactions d'agglutination utilisées pour le diagnostic de la polyarthrite chronique évolutive ne constitue évidemment pas un argument suffisant pour éliminer une évolution articulaire chronique ultérieure.

Si les frontières entre maladie de WISSLER-FANCONI et maladie de STILL sont difficiles à tracer, la parenté de l'affection avec le rhumatisme articulaire aigu n'est pas moins évidente. Devant chaque cas, c'est bien souvent le diagnostic de maladie de BOUILLAUD qui est d'abord évoqué. La similitude des tableaux cliniques réalisés est évidente. Les deux affections surviennent sur un "terrain" comparable, chez des sujets prédisposés à de fréquentes infections rhinopharyngées et leur pathogénie relève, sans doute, d'un mécanisme similaire. Cependant, nous partageons l'opinion de WISSLER qui fait des deux affections deux maladies voisines, mais cependant nettement distinctes. Les arguments avancés par WISSLER sont d'ordre clinique. Le syndrome de WISSLER-FANCONI est dominé par une symptomatologie cutanée. "Les éruptions sont indispensables au diagnostic. Elles sont polymorphes et ne présentent que rarement le caractère de l'érythème annulaire de Leiner". Dans le rhumatisme articulaire aigu, au contraire, les manifestations cutanées sont l'apanage des formes graves, avec lésions cardiaques manifestes.

L'allure évolutive est un peu différente : beaucoup plus irrégulière, intermittente, avec fièvre désarticulée dans le syndrome de WISSLER-FANCONI.

Quant aux localisations cardiaques : "elles sont
"possibles dans les deux affections, mais elles sont bien plus
"fréquentes dans le rhumatisme et il s'agit, avant tout, d'endo-
"cardite, alors que dans le subsepsis, il s'agit de péricardite ou
"de myocardite. Les contrôles ultérieurs confirment la distinction
"entre les deux maladies : dans aucun de nos cas, il n'y eut de
"rechute au cours de laquelle soit apparue une atteinte cardiaque,
"comme c'est souvent le cas dans le R.A.A. ; aucun cas n'a évolué
"vers le R.A.A. ; aucun n'en eut les séquelles." (WISSLER)

Cette absence habituelle de lésions cardiaques au
cours du syndrome de WISSLER-FANCONI , et en tout cas l'absence
constante d'atteinte endocarditique, sépare donc nettement cette
affection du rhumatisme articulaire aigu.

Peut-être pouvons-nous ajouter un argument étiolo-
gique : le rôle du streptocoque à présent bien établi pour le
rhumatisme articulaire aigu, l'absence à notre avis de spécificité
bactériologique dans la subsepsis. Ce qui s'accorde, d'ailleurs,
avec l'élévation inconstante des antistreptolysines au cours de
cette affection.

Au total, Syndrome de WISSLER-FANCONI, rhumatisme articulaire
aigu et maladie de STILL ont sûrement entre eux des rapports
étroits qu'il est peut-être possible de résumer de la façon sui-
vante, comme l'ont fait JANBON et Coll. dès 1950 :

"Ces trois affections, écrivaient-ils, peuvent toucher, chacune
"avec une électivité particulière, les articulations , le coeur et
"les téguments ... Selon le tissu sur lequel prédomine la réaction
"allergique, on peut schématiquement individualiser les types les
"plus purs : articulations (STILL), coeur (BOUILLAUD), peau
"(WISSLER-FANCONI). Assez fréquents sont les types complexes dans
"lesquels chacun de ces tissus peut être tout-à-fait considéré
"comme le siège principal de la réaction allergique, les autres
"manifestations restant à l'arrière-plan."

Nous tenons maintenant à insister sur cette notion que les relations nosologiques du syndrome de WISSLER-FANCONI ne se limitent pas à la maladie de STILL et au rhumatisme articulaire aigu.

Ces observations étiquetées WISSLER-FANCONI se rapprochent indiscutablement de celles observées très souvent, où un foyer infectieux, quiescent dans la majorité des cas, s'accompagne de réactions cutanées et articulaires au sein d'un cortège plus ou moins fébrile.

C'est ici que nous tenons à évoquer certaines parentés entre le syndrome de WISSLER-FANCONI et les panniculites nodulaires, non suppurées, publiées en général sous la dénomination de syndrome de WEBER-CHRISTIAN. Cette affection évolue aussi par poussées, nodulaires et fébriles, qui s'échelonnent sur plusieurs mois ou plusieurs années et s'accompagnent parfois de manifestations extra-cutanées : adénopathies, hépatosplénomégalie. De nombreux auteurs considèrent qu'il s'agit d'une réaction de sensibilisation à divers allergènes.

Il n'est pas jusqu'à certaines observations d'érythème noueux récidivant qui ne puissent s'inscrire aux frontières du WISSLER-FANCONI. Il s'agit aussi de malades atteints de foyers rhinopharyngés, d'adénoïdite tenace, qui présentent par poussées et très irrégulièrement de la fièvre, une symptomatologie cutanée qui associe des nouures, mais également des placards érythémateux plus ou moins étendus. Chez eux encore, se posent les mêmes problèmes microbiologiques et thérapeutiques.

Il faudrait encore, avec certains auteurs, évoquer certaines analogies avec les collagénoses. Elles posent effectivement un problème de diagnostic différentiel qu'il importe chaque fois d'éliminer. Mais ni les stigmates histologiques, ni les tests biologiques habituellement retrouvés au cours de ces affections, ne l'ont été dans les cas de syndrome de WISSLER-FANCONI.

Il ne peut être question, en tout cas, d'élargir par trop le cadre du syndrome de WISSLER-FANCONI. Bien au contraire, si l'on veut conserver à ce syndrome toute son expression clinique, il faut accepter les principaux critères que sont :

- d'une part : la triade symptomatique caractéristique :
 - . fièvre irrégulière,
 - . exanthèmes variables et récidivants,
 - . arthralgies fugaces ;
- d'autre part : l'absence de lésions cardiaques graves et notamment l'absence constante d'endocardite ;
- enfin, l'évolution tenace, souvent longue, faite de plusieurs poussées réitérées, mais se faisant finalement vers la guérison sans séquelles.

Il faut, en somme, dans l'établissement de ce diagnostic, se garder tout à la fois des formes frustes et des formes très graves.

THERAPEUTIQUE

La thérapeutique du syndrome de WISSLER-FANCONI est, assez souvent, décevante. A la lecture des publications, on s'aperçoit, en effet, qu'aucune médication ne possède une efficacité vraiment constante.

D'autre part, il faut souligner les difficultés que l'on éprouve à juger, de façon précise, l'activité réelle d'une thérapeutique en raison du caractère si changeant, variable, éphémère des divers symptômes et de l'évolution spontanément résolutive de bien des poussées.

LA CORTICOTHÉRAPIE

Constitue, actuellement, la thérapeutique la plus efficace du syndrome de WISSLER-FANCONI.

Elle a été essayée dans la plupart des cas récents, sous forme de Cortisone, de Δ-cortisone ou d'A.C.T.H. Dans bien des cas, elle a eu un effet favorable ; cependant, son action n'est pas constante.

Si le traitement hormonal est trop bref, souvent son effet n'est pas durable et les symptômes réapparaissent peu après l'arrêt du médicament ; on est alors conduit à une hormonothérapie de longue durée, toute interruption étant suivie de rechute.

Dans d'autres cas, l'action de la corticothérapie paraît s'épuiser au bout d'un certain temps. Initialement, elle paraissait efficace, mais des rechutes surviennent sous traitement.

Lorsqu'une préparation hormonale est inefficace, il peut être utile d'essayer un autre composé : l'A.C.T.H. peut réussir quelquefois, alors que la cortisone et ses dérivés avaient échoué ou inversément.

Dans certains cas, cependant, la corticothérapie est totalement inactive et il semble que ces cas ne soient pas rares.

Il n'en reste pas moins, malgré ces réserves; que la thérapeutique hormonale est celle qui compte le plus de succès et qu'elle mérite d'être toujours essayée (WISSLER).

LES AUTRES MÉDICATIONS ANTIINFLAMMATOIRES

Elles ont toutes été essayées avec des fortunes diverses.

Quelques résultats favorables ont été obtenus, dans des cas isolés, avec le Pyramidon ou l'Irgapyrine, mais non régulièrement.

Les salicylés, aspirine, salicylate, gentisate, ont paru tantôt manifestement sans action, tantôt ils ont semblé amener une rémission, ou au moins une cédation des symptômes, surtout des arthralgies.

La Phénylbutazone a été utilisée chez quelques malades. Tantôt, elle n'a eu aucune action, tantôt, elle a paru efficace. Chez les malades de GIROUD, alors que les corticoïdes étaient sans action, la Phénylbutazone se montrait active, au moins sur les symptômes cliniques, la vitesse de sédimentation restant élevée.

LES ANTIHISTAMINIQUES

Ils sont utilisés souvent et ont paru, quelquefois, avoir une certaine action sur l'éruption.

QUANT AUX ANTIBIOTIQUES

Ils ont été prescrits dans la plupart des cas récents. Employés seuls, ils n'ont jamais eu aucun succès. Ils ne doivent cependant pas être négligés. D'une part, ils sont le complément presque systématique de la corticothérapie. Surtout, chaque fois qu'un foyer infectieux a pu être décelé, ils contribueront à sa stérilisation.

LE TRAITEMENT DE L'INFECTION FOCALE DÉCLENCHANTE

constitue, en effet, à notre avis, la deuxième partie de la thérapeutique. La recherche patiente et obstinée d'une telle infection est indispensable dans chaque cas. L'exploration oto-rhinolaryngologique sera tout particulièrement soigneuse. On multipliera les prélèvements bactériologiques de façon à isoler, si possible, le germe responsable et l'on pourra ainsi, adapter au mieux le traitement antibiotique.

Notre troisième observation est, à cet égard, très significative.

Sur ce point, nous ne partageons pas l'opinion émise par WISSLER, en 1958: "Quant aux tentatives faites pour supprimer un foyer de dissémination présumé, il faut admettre d'avance que ceci ne réussit que dans les cas les plus rares ...". Nous pensons, au contraire, que le traitement de l'affection doit comporter, autant que possible, la stérilisation de l'infection responsable et la prescription d'un traitement de désensibilisation prolongé par les corticoïdes.

NOUS RAPPELLERONS ENFIN LES QUELQUES TENTATIVES de désensibilisation spécifique. que nous avons rapportées plus haut et qui ont obtenu quelques succès ou, du moins, ont coïncidé avec l'atténuation ou la disparition des symptômes.

Nous voulons parler du malade de FANCONI qui parut amélioré par des injections répétées d'un autovaccin préparé à partir de quatre souches de streptocoques isolés d'une dent, de celui d'Oelsnitz qui réagit favorablement à des injections intra-dermiques répétées de toxine streptococcique, et enfin du cas, très particulier, de BALLOWITZ, chez lequel fut pratiquée, avec un heureux effet, une désensibilisation par injections répétées, à doses très faibles, de tuberculine en raison des réactions cutanées tuberculiniques très positives.

Il est possible, en effet, que certains succès puissent être ainsi obtenus. Toutefois, les risques réels de toute vaccinothérapie font, que nous ne saurions trop recommander la prudence dans le maniement de telles thérapeutiques.

CONCLUSIONS



Les trois observations que nous rapportons nous ont conduit à reprendre l'étude d'un ensemble clinique individualisé en 1944 par WISSLER, précisé deux ans plus tard par FANCONI, et connu depuis sous le nom de "Subsepsis allergica" ou syndrome de WISSLER-FANCONI. En effet, bien que décrite depuis vingt ans déjà, cette affection soulève encore de nombreux problèmes d'ordre pathogénique et nosologique. Aussi, nous a-t-il semblé opportun de verser à son dossier ces trois nouveaux cas.

Après avoir rappelé les différents travaux qui, depuis 1946, sont venus compléter la description initiale des auteurs suisses, nous avons tenté de dresser un tableau clinique et biologique aussi complet que possible de cette affection, tel qu'il ressort de l'ensemble des observations publiées. Nous avons ensuite discuté les diverses hypothèses pathogéniques ainsi que la question des limites à assigner à ce syndrome. En l'absence de critère biologique et anatomique spécifique, ces problèmes sont particulièrement difficiles à trancher.

L'individualité du syndrome de WISSLER-FANCONI soutenue par beaucoup, niée par certains, nous paraît réelle, mais à la condition d'en donner une définition clinique très précise et très stricte, tant en ce qui concerne la symptomatologie que l'évolution, celle-ci étant typiquement faite de plusieurs poussées récidivantes, souvent tenaces et prolongées. L'absence d'une telle rigueur conduirait, inmanquablement, à réunir sous ce vocable les faits les plus disparates.

Du point de vue pathogénique, ces symptômes généraux, cutanés et articulaires représentent très certainement la traduction d'une réaction allergique de l'organisme, réaction dont le facteur déclenchant est indiscutablement et dans la majorité des cas, d'ordre infectieux ; à ce sujet, il nous faut encore insister sur l'absence de spécificité microbienne (d'autres germes que le streptocoque pouvant être en cause). Toutefois, d'autres facteurs allergisants ne sont pas à exclure, mais n'interviennent que beaucoup plus rarement.

Quant aux limites de ce syndrome, elles sont très difficiles à tracer.

Une parenté clinique et probablement pathogénique le relie au rhumatisme articulaire aigu et à la maladie de STILL. Il se distingue de ces deux affections par le caractère prédominant de la symptomatologie cutanée, de l'une par l'absence ou la discrétion de l'atteinte cardiaque, de l'autre par la guérison sans séquelles. Il ne nous paraît pas, en effet, justifié d'inclure dans le cadre de ce syndrome les formes ayant évolué secondairement vers un rhumatisme chronique.

Mais l'hypothèse pathogénique soulevée conduit à envisager aussi des parentés avec d'autres syndromes, plus particulièrement avec la panniculite nodulaire de WEBER-CHRISTIAN et même avec certaines formes d'érythème noueux.

Sur un plan très pratique, il convient, en terminant, d'insister sur les difficultés du traitement. Certes, tout foyer infectieux dépisté doit être traité et il importe, si possible, d'isoler le germe en cause, pour adapter au mieux le traitement antibiotique. Toutefois, avec tous les auteurs, il faut reconnaître les insuffisances de cette thérapeutique et la nécessité d'y associer une corticothérapie. Celle-ci, tout en donnant des résultats non négligeables, est encore loin d'avoir constamment une action décisive puisque des rechutes ne sont pas exceptionnelles sous hormonothérapie.

Tous ces obstacles ne font que souligner, une fois encore, les incertitudes pathogéniques qui subsistent à ce sujet.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE

Le PRESIDENT de la THESE :

de PARIS :

L. BINET

R. BASTIN

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE



- 1.- BALLOWITZ L., FLEISCHHAUER G., LOESCHKE A.
Erfolgreiche Desensibilisierung einer Subsepsis
allergica tuberculosa mit intravenösen Tuberkuline-
inspritzungen.
Zeitschrift für Kinderheilkunde 1955, 76, 586-592.
- 2.- BARONIO G.F., LAURETI A., MERLO M.
Un caso di sindrome di WISSLER-FANCONI.
Terapia Antib. Chemist. 1957, 7, 264.
- 3.- BERNHEIM M., BAILLARD L. & EYSSERIC M.
Le syndrome de WISSLER-FANCONI (discussion éti-
opathogénique).
Pédiatrie 1952, 7, 229-234.
- 4.- BERNHEIM M.
La maladie de WISSLER-FANCONI
Lyon médical 1960, 204, 523-542.
- 5.- BIEDRZYCKA R. & JANKOWSKA H.
Deux observations de syndrome de WISSLER-FANCONI.
Semaine des Hôpitaux & (Annales de Pédiatrie -
1960, 36, 1561-1563.
- 6.- BOUREL M., GOUFFAULT J., LENOIR P., PIROT E. & GUINEBRETIERE J.
Fièvre, exanthème et polyarthrite rebelle. La maladie
de WISSLER-FANCONI.
Semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie) 1961,
37, 1295-1296.
- 7.- BRETTE R., THIVOLET J. & SAINT-PIERRE A.
Un cas possible de syndrome de WISSLER-FANCONI chez
l'adulte.
Lyon médical, 1961, 205, 297-305.
- 8.- CAMPANA A., RONCONI G.
Un caso di subsepsis allergica tipo WISSLER-FANCONI
La Clinica Pediatrica 1956, 34, 285.

- 9.- CANUS J.P.
La maladie de WISSLER-FANCONI
La France Médicale , 1962, 25, 217-221.
- 10.- CAUSSADE L., NEIMANN N., PIERSON M. & LASCOMBES G.
Le syndrome de WISSLER-FANCONI et ses déterminations cutanées.
Semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie) 1956, 32, 3860-3866.
- 11.- CORCOS A. & HEURTEMATTE J.
Un cas de syndrome de WISSLER-FANCONI
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1956, 12, 218-221.
- 12.- DENYS P.
Pseudosepsis allergica et maladie de CHAUFFARD-STILL
Acta paediatrica belgica 1955, 2, 57.
- 13.- DENYS P. & PROVIS P.
Pseudosepsis allergica.
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1958, 15, 1025-1029.
- 14.- D'OELSNITZ A., FABRE L. & GIOANNI Th.
Une forme particulière de s polyarthrites infantiles
le syndrome de WISSLER-FANCONI (à propos d'un cas).
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1950, 7, 426-430.
- 15.- FANCONI G.
Über einem Fall von Subsepsis allergica WISSLER-Helvetica paediatrica Acta 1946, 1, 532.
- 16.- FANTUZZI B., GRANATA G.
Contributo alla conoscenza della sindrome di WISSLER-FANCONI
Minerva pediatrica 1957, 2, 807.
- 17.- FERRIER P. & MEGEVAND A.
Syndrome de WISSLER-FANCONI. A propos de deux observations.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1961, 91, 581-586.
- 18.- FONTAN A. & VERGER P.
Forme atypique de la maladie de STILL : "Subsepsis allergica (WISSLER-FANCONI)".
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1948, 5, 359-362,

- 19.- FONTAN A., VERGER P. & BATTIN J-J.
Syndrome de WISSLER-FANCONI chez deux jumeaux uni-
vitellins de sept ans, évoluant depuis la première
enfance.
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1962, 19, 425-431.
- 20.- FORTE D.
La sindrome di WISSLER-FANCONI
Acta Paed. Lat. 1955, 8, 332.
- 21.- GARBY L.
Subsepsis allergica WISSLER.
Acta Paediatrica, 1953, 42, 351.
- 22.- GARELLO Cl.
La maladie de WISSLER-FANCONI . A propos de deux
observations d'évolution très prolongée chez des
jumeaux .
Thèse Lyon 1961.
- 23.- GAVINI R., ARENA C.
Contributo alla conoscenza della sindrome di
WISSLER-FANCONI
Riv. Ped. Sicil. 1955, 9, 466.
- 24.- GENOVA R., OLIVI O.
La sindrome di WISSLER-FANCONI (contributo clinico)
Clinica pediatrica . Bologna, 1961, 43, N° 7,
534-549.
- 25.- GERKOWICZ T.
Przypadek zespołu WISSLERA-FANCONIEGO
Pediatria Polska , 1958, 33, 1220.
- 26.- GILLOT F., CLAUSSÉ J. & LALANNE P.
A propos d'un cas de syndrome de WISSLER-FANCONI
(Pseudosepsis allergica).
Pédiatrie - 1959, 14, 543-548.
- 27.- GIROUD M., OURYX C., VERRIER J. et FELIX H.
Maladie de WISSLER-FANCONI. Deux observations de
longue durée chez des jumeaux.
Pédiatrie, 1961, 16, 599-604.

- 28.- GRILLO N., PAOLI F.
Sudi un caso di sindrome di WISSLER-FANCONI
Pediatria.Napoli:1961, 69, n° 2, 373-380.
- 29.- CRISLAIN J.-R., LEMOINE P. & GUILLON J.
Le syndrome du WISSLER-FANCONI Existe-t-il ?
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1955, 12, 843-855.
- 30.- JANBON M., BERTRAND L. & SALVAING J.
Un cas de maladie de STILL avec érythème récidivant.
(ses rapports avec le syndrome décrit par WISSLER).
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1950, 7, 99-101.
- 31.- KALB J.-C., POZETTO H. & REVILLARD J.-P.
Un nouveau cas de syndrome de WISSLER-FANCONI chez
l'adulte.
Lyon médical 1961, 206, 91-95.
- 32.- KALB J.-C., CIRROUD M. & FELIX H.
Maladie de WISSLER-FANCONI chez l'adulte.
Le poumon et le coeur - 1961, 17, 465-475.
- 33.- KEMP G.
Zur Subsepsis hyperergica
Zeitschrift für Kinderheilkunde 1948, 65, 417.
- 34.- KEYSER J.-L.
Primair chronische infectieuze polyarthritits en
subsepsis hyperergica.
Maandschr. Kindergeneesk. 1946, 14, 145.
- 35.- KEYSER J.-L.
Een geval van subsepsis allergica, behandeld
met pyranidon
Maandschr. Kindergeneesk. 1952, 20, 112.
- 36.- KIENITZ M.
Zur differentialdiagnose der chronischen Polyar-
thritits im Kindesalter mit besonderer Berücksich-
tigung der Subsepsis hyperergica (WISSLER).
Monatschrift für Kinderheilkunde 1956, 104, 371.

37.- KÖLBL H.

Subsepsis allergica mit akuter Erythroblastopenie
und abnormer Riesenproerythroblastenbildung
Zeitschrift für Kinderheilkunde 1954, 75, 525-531.

38.- KROPP

Diss. Göttingen 1950.

39.- KUNDRATITZ

Neue österreichische Zeitschrift für Kinderheil-
kunde 1955, 1, 29.

40.- MÜSTER F., POTHMANN F.-J.

Zur Pathogenese der sog. "Subsepsis hyperergica"
(WISSLER).
Monatschrift für Kinderheilkunde 1954, 102, 13.

41.- MAGGIONI G., SEGANTI A.

Contributo alla conoscenza della subsepsis
allergica di WISSLER.
Rivista di Clinica pediatrica , 1954, 57, supplé-
ment 3 - 585.

42.- MONNET P., DISSARD, Mlle PACAUD, BERTRAND J. & VIALA J.-J.

La maladie de WISSLER-FANCONI . A propos de deux
observations.
Pédiatrie 1954, 2, 372-377.

43.- MUSSO E.

A propos d'un cas de subsepsis allergica (syndrome
de WISSLER-FANCONI) traité par l'A.C.T.H.
Clinica Latina, 1953, 3, n° 1, 28-35.

44.- NOWAK T.

Zespol WISSLER-FANCONIEGO
Pediatria Polska 1954, 29, 1109-1112.

45.- NOWAK T.

Sepsis allergenica alimentaris v. allergosis alimen-
taris sepsiformis (zespol WISSLER-FANCONIEGO).
Przegląd Lekarski 1955, 11/2, n° 8, 243-244.

46.- NOWAK T.

Hämorrhagisches Exanthem, Hämaturie und polyzystische Degeneration der Nieren bei einem Fall des WISSLER-FANCONI syndroms.
Archiv für Kinderheilkunde, 1961, 165, 64-67.

47.- ONYSZKIEWICZ-BIELEWICZOWA S.

Zespół WISSLERA-FANCONIEGO prawdopodobnie na tle zakażenia wirusowego
Pediatria Polska, 1958, 33, 1223.

48.- POKORNA M.

Subsepsis allergica
Ceskoslovenska Pediatrie - Praha, 1961, 16, 32-39.

49.- PORTILLO J.-M., MANE, GARZON

Syndrome de WISSLER-FANCONI
Arch. de pediatria del Uruguay. Montevideo, 1961, 32, n° 8, 474-477.

50.- RONDINI B.

Un caso di subsepsis allergica tipo WISSLER-FANCONI
La Clinica pediatrica, 1952, 34, 285.

51.- ROTTINI G.

La sindrome di WISSLER-FANCONI (Pseudosepsi allergica eritemato-artralgica recidivante)
Minerva pediatrica, 1958, 10, 432-448.

52.- SANCHEZ-PUELLEZ

Commentaires sur un cas clinique de syndrome de WISSLER-FANCONI
Boletín de la Societat catalana de pediatria.
Barcelona, 1961, 22, n° 91, 208.

53.- TOSCANO F.

Subsepsis allergica tipo WISSLER-FANCONI
L'Osp. Magg. Novara, 1953, 7, 199.

54.- TOSCANO F., SPINELLI N.

Sindrome di WISSLER-FANCONI
Aggiorn. Pediatr. 1957, 8, 371.

55.- TROUSSIER D.

Contribution à l'étude du syndrome de WISSLER-
FANCONI
Thèse Paris, 1958.

56.- VESTERMARK S.

WISSLER's syndrome . Report of a case.
Acta Paediatrica, 1960, 49, 90-95.

57.- WEDEMAYER F.W.

Kälteagglutinine bei der sog. "Subsepsis hyperergica"
(WISSLER).
Monatschrift für Kinderheilkunde 1956, 104, 193.

58.- WISSLER H.

Über eine besondere Form sepsisähnlicher Krank-
heiten (subsepsis hyperergica)
Monatschrift für Kinderheilkunde , 1944, 94, 1.

59.- WISSLER H.

Subsepsis allergica
Helvetica paediatrica Acta. 1958 , 13, 405-425.

60.- ZYCIERT Z., GRZYBOWSKA J.

"Pseudosepsis"allergogenes
Polski Tygodnik Lekarski 1957, 33, 1266-1269.
